(19) 世界知的所有権機関 国際事務局



(43) 国際公開日 2002年5月30日(30.05.2002)

PCT

(10) 国際公開番号 WO 02/42312 A1

(51) 国際特許分類7: C07D 519/00, A61K 31/4439, 31/429, 31/506, 31/4709, 31/5377, 31/4725, 31/496, 31/454, 31/541, A61P 31/04 // (C07D 519/00, 477:10, 513:04)

(21) 国際出願番号:

· - 1 1 ...

PCT/JP01/10252

(22) 国際出願日:

2001年11月22日(22.11.2001)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ: 特願 2000-356997

> 2000年11月24日(24.11.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治製 菜株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒 104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 狩野ゆう こ (KANO, Yuko) [JP/JP]. 山本康生 (YAMAMOTO, Yasuo) [JP/JP]. 丸山貴久 (MARUYAMA, Takahisa) [JP/JP]. 澤邊岳彦 (SAWABE, Takehiko) [JP/JP]. 設楽 永紀 (SHITARA, Eiki) [JP/JP]. 粟飯原一弘 (AIHARA, Kazuhiro) [JP/JP]. 渥美國夫 (ATSUMI, Kunio) [JP/JP]. 井田孝志 (IDA, Takashi) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県 のガイダンスノート」を参照。

横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社 薬品総 合研究所内 Kanagawa (JP).

- (74) 代理人: 吉武賢次, 外(YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒 100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士 ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特 許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、 定期発行される 各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語

(54) Title: NOVEL CARBAPENEM DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規カルパペネム誘導体

(57) Abstract: It is intended to provide carbapenem derivatives which have a potent antibacterial power on MRSA, PRSP, Haemophilus influenzaeand β -lactamase-producing bacteria and a high stability to DHP-1. The above compounds involve compounds represented by the following general formulae (I) and (II) and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R1 represents H or methyl; R² and R³ represent each H, halogeno, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, optionally substituted alkylcarbonyl, carbamoyl, optionally substituted aryl, optionally substituted alkylthio, morpholinyl, alkylsulfonyl or formyl; n is from 0 to 4; and Hy represents an optionally substituted, monocyclic or bicyclic heterocyclic group.

WO 02/42312

(57) 要約:

本発明は、MRSA、PRSP、インフルエンザ菌およびβーラクタマーゼ産生菌に対しても強い抗菌力を有し、DHP-1に対する安定性を持つカルバペネム誘導体の提供をその目的とする。本発明による化合物は、式(I)および式(II)の化合物またはその薬学上許容される塩である。

HO H H H
$$\stackrel{}{H}$$
 $\stackrel{}{H}$ \stackrel

[式中、R¹はHまたはメチルを表し、R²およびR³はそれぞれH;ハロゲン; 置換または非置換アルキル;シクロアルキル;置換または非置換アルキルカルボニル;カルバモイル;置換または非置換アリール;置換または非置換アルキルチオ;モルホリニル;アルキルスルホニル;またはホルミルを表し、nは0から4を表し、Hyは、置換または非置換の単環式または二環式の複素環式基を表す]

WO 02/42312

1

明 細 書

新規カルバペネム誘導体

発明の背景

発明の分野

本発明は、優れた抗菌力と広範囲スペクトルを有するカルバペネム化合物に関し、さらに詳しくは、カルバペネム環上の2位に、置換イミダゾ[5,1-b] チアゾール基を有する新規なカルバペネム誘導体またはその塩に関する。

関連技術

カルバペネム誘導体は、強い抗菌力と広範囲にわたり優れた抗菌スペクトルを示すことから、有用性の高いβーラクタム剤として研究が盛んに行われており、既にイミペネム、パニペネムおよびメロペネムが臨床の場で用いられている。

現在、イミベネムは腎デヒドロペプチダーゼー1(以下DHP-1と略す)に対する不安定性から、また、パニベネムでは腎毒性軽減のため、両薬剤とも合剤として用いられている。メロベネムは、1β位にメチル基を有するため、DHP-1に対して安定性を増し、単剤での使用が可能となった。しかしながら、DHP-1に対する安定性は、まだ十分とは言い難い。また、抗菌力においても、今日臨床上で大きな問題となっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(以下MRSAと略す)やベニシリン耐性肺炎球菌(以下PRSPと略す)、耐性緑膿菌、腸球菌、インフルエンザ菌に対して、必ずしも十分とは言い難く、これら感染症起因菌に対して有効な薬剤が求められている。

イミダゾ [5,1-b] チアゾール基上の炭素原子がカルバペネム環の 2 位と結合したカルバペネム誘導体は、例えば、WO98/32760号およびWO00/06581号に記載されている。

発明の概要

本発明者らは、イミダゾ [5,1-b] チアゾール基を有するカルバペネム誘導体のある群が、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、幅広く強力な抗菌活

性を有しており、かつMRSA、PRSP、インフルエンザ菌および β ーラクタマーゼ産生菌に対し強い抗菌力を示し、DHPー1に対しても高い安定性を示すことを見いだした。本発明はこの知見に基づくものである。

本発明は、MRSA、PRSP、インフルエンザ菌およびβーラクタマーゼ産 生菌に対しても強い抗菌力を有し、DHP-1に対する安定性を持つカルバペネ ム誘導体の提供をその目的とする。

本発明による化合物は、式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩である。

HO H H
$$\stackrel{H}{\longrightarrow}$$
 $\stackrel{H}{\longrightarrow}$ $\stackrel{H}{\longrightarrow}$

[上記式中、

R¹は水素原子またはメチル基を表し、

R²およびR³は、同一でも異なっていてもよく、それぞれ、

水素原子;

ハロゲン原子;

低級シクロアルキル基;

低級アルキル基(この低級アルキル基はハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、低級シクロアルキル基、N, N-ジ低級アルキルアミノ基またはN-カルバモイル低級アルキルーN, N-ジ低級アルキルアンモニノ基により置換されていてもよい);

低級アルキルカルボニル基(この低級アルキルカルボニル基のアルキル部分は、 ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ 基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、低級アルキ ルチオ基、低級アルコキシ基、低級シクロアルキル基、N,N-ジ低級アルキル アミノ基またはN-カルバモイル低級アルキル-N, N-ジ低級アルキルアンモニノ基により置換されていてもよい);

カルバモイル基;

アリール基(このアリール基は1または2の低級アルキル基により置換されていてもよいアミノ基により置換されていてもよい);

低級アルキルチオ基(この低級アルキルチオ基のアルキル部分は、アミノ基、水酸基、アジド基、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい);

モルホリニル基;

低級アルキルスルホニル基;または

ホルミル基;

を表し、

nは、0から4の整数を表し、

Hyは、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~4個の異種原子を有する、4~7員の単環式のまたは9または10員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基を表し、

Hyが表す飽和または不飽和の複素環式基は、

ハロゲン原子;

シアノ基;

低級アルキル基(この低級アルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、カルボキシルメチル置換カルバモイル基、アミノ基、N,Nージ低級アルキルアミノ基、アミノ基により置換されていてもよいアリール基、アミノスルホニル基またはカルボキシル基により置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~複数個の異種原子を有する単環または二環式の複素環式基(好ましくは、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~4個の異種原子を有する4~7員の単環式のまたは9または10員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基、より好ましくは、ピリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル)、

カルボキシル基、イミノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、アミノスルホニルアミノ基、アミノ低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、(N,Nージ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、N'ー(N,Nージ低級アルキルアミノ)スルホニルーN'ー低級アルキルアミノ基、ハロゲン化低級アルキルカルボニル基、Nーアミノスルホニルピペリジニル基、またはシアノ基からなる群から選択される基で置換されていてもよい);

低級アルキルチオ基(このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい);

低級アルキルスルホニル基(このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、1-イミノエチルアミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい);

水酸基;

低級アルコキシ基;

ヒドロキシアミノフェニル置換低級アルコキシ基;

ハロゲン化低級アルコキシ基;

アミノフェニル置換低級アルコキシ基;

ホルミル基;

低級アルキルカルボニル基;

アリールカルボニル基:

カルボキシル基;

低級アルコキシカルボニル基;

カルバモイル基;

N-低級アルキルカルバモイル基;

N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル基;

アミノ基;

N-低級アルキルアミノ基;

N, N-ジ低級アルキルアミノ基;

ホルミルアミノ基:

低級アルキルカルポニルアミノ基;

アミノスルホニルアミノ基;

(N-低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基;

(N, N-ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基;

アリール基;または

アミノスルホニル基またはカルボキシル基により置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~複数個の異種原子を有する、単環または二環式の複素環式基(好ましくは、置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~4個の異種原子を有する、4~7員の単環式のまたは9または10員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基)

により置換されていてもよい]

本発明による化合物はまた、式(II)の化合物またはその薬学上許容される 塩である。

[上記式中、R¹、R²、R³、n、およびHyは、式(I)で定義された内容と同義である]

本発明による化合物は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広く強い抗菌力を有している。特にMRSA、PRSP、インフルエンザ菌、βーラクタマーゼ産生菌に対しても強い抗菌力を有している。従って本発明による化合物は抗菌剤として有用である。

本発明によればまた、本発明による化合物を有効成分として含む医薬組成物が提供される。この医薬組成物は感染症の治療および/または予防に有用である。

本発明によれば更に、本発明による医薬組成物の製造のための本発明による化

6

合物の使用が提供される。

本発明によれば更にまた、本発明による化合物の治療および/または予防有効量を、ヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含んでなる、感染症の治療および予防方法が提供される。

発明の具体的説明

本明細書において、基または基の一部としての「低級アルキル基」または「低級アルコキシ基」とは、直鎖または分岐鎖の炭素数1~6、好ましくは1~4のアルキル基またはアルコキシ基を意味する。

低級アルキルの例としては、メチル、エチル、nープロピル、イソプロピル、 nーブチル、iーブチル、sーブチル、tーブチル、nーペンチル、nーヘキシ ル等が挙げられる。

また、低級アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、nープロポキシ、 iープロポキシ、nーブトキシ、sーブトキシ、tーブトキシ等が挙げられる。

「低級シクロアルキル基」とは、炭素数3~6の単環のアルキル基を意味し、 好ましくはシクロプロピル基である。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

基または基の一部としての「アリール基」とは、5~7員の芳香族単環式炭素環および9~12員の芳香族二環式炭素環を意味し、好ましくはフェニル基またはナフチル基であり、より好ましくはフェニル基である。

窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~複数個の 異種原子を有する単環または二環式の複素環式基は、好ましくは、窒素原子、酸 素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~4個の異種原子を有する 4~7員の単環式のまたは9または10員の二環式の飽和または不飽和の複素環 式基である。異種原子が複素環式基に複数個含まれる場合には、異種原子は同一 であっても、異なっていてもよい。

Hyが表す複素環式基は、好ましくは、1個または2個の窒素原子を有し、残りの環員原子が炭素原子である複素環式基、窒素原子および硫黄原子を1個ずつ

有し、残りの環員原子が炭素原子である複素環式基、および硫黄原子を1個有し、残りの環員原子が炭素原子である複素環式基が挙げられ、より好ましくは、ピリジニル基、ピリジニウムーイル基、テトラヒドロピリジニル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、チエニル基、キノリニル基、キノリニウムーイル基、イソキノリニル基、ジヒドロイソキノリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、インドリル基、チオモルホリニル基、イミダゾリル基、または、ピロリジニル基が挙げられ、最も好ましくは、ピリジニル基、ピリジニウムーイル基、テトラヒドロピリジニル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、チエニル基、キノリニル基、キノリニル基、キノリニル基、キノリニル基、キノリニル基、または、ピロリジニル基である。

R²およびR³が表すことがある低級アルキル基および低級アルキルカルボニル基の置換基は、好ましくは、水酸基、低級アルコキシ基、N,Nージ低級アルキルアミノ基またはNーカルバモイル低級アルキルーN,Nージ低級アルキルアンモニノ基である。

R²およびR³が表すことがあるアリール基の置換基は、好ましくは、N,N-ジアルキルアミノ基である。

R²およびR³が表すことがある低級アルキルチオ基の置換基は、好ましくはアミノ基、水酸基、またはアジド基である。

Hyが表す複素環式基の置換基は、好ましくは、低級アルキル基(この低級アルキル基は、カルボキシルメチル置換カルバモイル基、カルバモイル基、フェニル基、アミノフェニル基、N,Nージ低級アルキルアミノ基、アミノ基、水酸基、モルホリニル基、ピロリジニル基、カルボキシル基、イミノ基、アミノ低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、アミノスルホニルアミノ基、ピペリジニル基、低級アルキルスルホニル基、(N,Nージ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、N'ー(N,Nージ低級アルキルアミノ)スルホニルーN'ー低級アルキルアミノ基、ハロゲン化低級アルキルカルボニル基、Nーアミノスルホニルピペリジニル基、またはシアノ基で置換されてもよい)、カルバモイル基、ピリジニル基、Nーアミノスルホニルピロリジニル基、2ーカルボキシピロリジニル基、フェニル基、水酸基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアミノフェニル置換低級アルコキシ基、ハロゲン原子により置換され

た低級アルコキシ基、アミノフェニル置換低級アルコキシ基、アミノ基、カルボキシル基、アミノ基により置換されていてもよい低級アルキルチオ基、アミノ低級アルキルスルホニル基、および1ーイミノエチルアミノ低級アルキルスルホニル基であり、より好ましくは、カルバモイル基、カルボキシル基、およびアミノスルホニルアミノ基からなる群から選択される置換基により置換された低級アルキルチオ基である。

Hyが表す複素環式基は、カルボニル基、-CH(-OH)-、またはC₁-4 アルキレン基と複素環上のどの位置で結合していてもよく、Hyがピリジニル基 を表す場合は3位で結合しているのが好ましく、Hyがピロリジニル基を表す場 合は2位で結合しているのが好ましい。

Hyの複素環式基は、環上に窒素原子を有する場合には、この窒素原子は置換基を有し、4級アンモニウム原子となってもよい。この場合の置換基としては、カルバモイルメチル基、カルボキシルメチル基、およびアミノスルホニルアミノエチル基が好ましい。

R¹は、好ましくはメチル基である。

R²およびR³は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルキルカルボニル基、カルバモイル基、アリール基、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ基、モルホリニル基、ホルミル基、または低級アルキルスルホニル基であり、より好ましくは、水素原子である。

nは、好ましくは、Oから2の整数であり、より好ましくはOである。

Hyは、好ましくは、置換基を有していてもよい

(ピリジンー3ーイル)基、

(ピリジニウムー3ーイル)基、

[1,4,5,6ーテトラヒドロピリジン-3ーイル] 基、

(ピリジンー4ーイル) 基、

(ピリジニウムー4ーイル) 基、

(チアゾールー5ーイル) 基、

(ピロリジンー2ーイル)基、

(ピリミジンー5ーイル) 基、

(チオフェンー2ーイル) 基、

(キノリンー3ーイル) 基、

(キノリニウムー3ーイル) 基、

(イソキノリンー4ーイル) 基、

(1,2-ジヒドロイソキノリンー4-イル)基、

(ピペリジンー2ーイル)基、

(ピペラジンー1ーイル)基、

(ピペラジニウムー4ーイル)基、

(ピペリジンー4ーイル) 基、

(インドールー3ーイル) 基、

(ピロリジンー1ーイル)基、

(ピペラジニウムー1ーイル)基、

(ピロリジニウムー1ーイル)基、

(ピペリジンー3ーイル) 基、

[1,2-ジヒドロピリジン-3-イル] 基、

(イミダゾールー1ーイル) 基、または

(チオモルホリンー4ーイル) 基

を表すことができ、

より好ましくは、置換基を有していてもよい (ピリジン-3-イル) 基、 (ピリジニウム-3-イル) 基、 ((2S)-ピロリジン-2-イル) 基である。

式(I)および式(II)の化合物のうち、好ましい化合物群としては、

R¹が水素原子またはメチル基であり、

R²およびR³が、同一でも異なっていてもよく、それぞれ、

水素原子、

ハロゲン原子、

低級アルキル基(この低級アルキル基はハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、

アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい);

低級アルキルカルボニル基(この低級アルキルカルボニル基のアルキル部分は、 ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ 基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級 アルキルチオ基により置換されていてもよい);

カルバモイル基;

アリール基;または

低級アルキルチオ基 (この低級アルキルチオ基のアルキル部分は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい)

nが、0から4の整数であり、

Hyが、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~4個の異種原子を有する、4~7員の単環式のまたは9または10員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基であり、

Hyが表す飽和または不飽和の複素環式基は、

ハロゲン原子;

シアノ基;

であり、

低級アルキル基(この低級アルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、アリール基、および窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~複数個の異種原子を有する単環または二環式の複素環式基(好ましくは、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~4個の異種原子を有する4~7員の単環式のまたは9または10員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基、より好ましくは、ピリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル)からなる群から選択される基で置換されていてもよい);

低級アルキルチオ基(このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、

水酸基、カルバモイル基、アミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい);

低級アルキルスルホニル基(このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、およびアリール基からなる群から 選択される基で置換されていてもよい);

水酸基;

低級アルコキシ基;

ホルミル基;

低級アルキルカルボニル基:

アリールカルボニル基;

カルボキシル基;

低級アルコキシカルボニル基;

カルバモイル基;

N-低級アルキルカルバモイル基;

N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル基;

アミノ基;

N-低級アルキルアミノ基;

N, N-ジ低級アルキルアミノ基;

ホルミルアミノ基;

低級アルキルカルボニルアミノ基;

アミノスルホニルアミノ基;

(N-低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基;

(N,N-ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基;

アリール基;または

窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~複数個の 異種原子を有する、単環または二環式の複素環式基(好ましくは、置換されてい てもよい、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~ 4個の異種原子を有する、4~7員の単環式のまたは9または10員の二環式の 飽和または不飽和の複素環式基) 12

により置換されていてもよい

化合物が挙げられる。

式(I)および式(II)の化合物のうち、別の好ましい化合物群としては、 R^1 が水素原子またはメチル基であり、

R²およびR³が、同一でも異なっていてもよく、それぞれ、

水素原子、

ハロゲン原子、

置換基を有していてもよい低級アルキル基、

低級シクロアルキル基、

低級アルキルカルボニル基、

カルバモイル基、

置換基を有していてもよいアリール基、

置換基を有していてもよい低級アルキルチオ基、

モルホリニル基、

低級アルキルスルホニル基、または

ホルミル基、

であり、

nが、0から2の整数であり、

Hyが、それぞれ置換基を有していてもよい、ピリジニル基、ピリジニウムーイル基、テトラヒドロピリジニル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、チエニル基、キノリニル基、キノリニウムーイル基、イソキノリニル基、ジヒドロイソキノリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、インドリル基、チオモルホリニル基、イミダゾリル基、およびピロリジニル基からなる群より選択される基である

化合物が挙げられる。

式(I)および式(II)の化合物のうち、更に別の好ましい化合物群としては、

R¹が水素原子またはメチル基であり、

R²およびR³が、同一でも異なっていてもよく、それぞれ、

13

水素原子、

ハロゲン原子、

置換基を有していてもよい低級アルキル基、

置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニル基、

カルバモイル基、

アリール基、または

置換基を有していてもよい低級アルキルチオ基、

であり、

nが、0から4の整数であり、

Hyが、それぞれ置換基を有していてもよい、ピリジニル基、ピリジニウムーイル基、テトラヒドロピリジニル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、チエニル基、キノリニル基、キノリニウムーイル基、およびピロリジニル基からなる群より選択される基である

化合物群が挙げられる。

式(II)の化合物のうち、好ましい化合物群としては、

R¹がメチル基であり、

R²およびR³が、それぞれ水素原子であり、

nが0であり、

Hyが、置換基を有していてもよい、1~4個の異種原子を有する6員の飽和 複素環式基である

化合物群が挙げられる。

また、式(I)および式(II)の化合物のうち、より好ましい化合物群としては、

R¹が水素原子またはメチル基であり、

R²およびR³が、水素原子であり、

nが、0であり、

Hyが、1位にカルバモイルメチル基を有するピリジニウムーイル基である 化合物が挙げられる。

式(I)および式(II)の化合物のうち、別の好ましい化合物群としては、

nが0である化合物が挙げられる。

式(I)および式(II)の化合物のうち、また別の好ましい化合物群としては、 R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子である化合物が挙げられる。また、式(I)および式(II)の化合物のうち、別のより好ましい化合物群としては、

R¹がメチル基であり、

R²およびR³が水素原子であり、

nが0であり、

Hyが、1位にカルバモイル低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、またはアミノスルホニルアミノ低級アルキル基を有し、1位以外にアミノ低級アルキルチオ基を有していてもよい、ピリジニウムーイル基である化合物が挙げられる。

式(I)の化合物のうち、さらに別のより好ましい化合物群としては、 R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、nが0であり、H yがピリジンー3ーイル基である化合物が挙げられる。

式(I)および式(II)の化合物のうち、特に好ましい化合物としては、 R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、nが 0であり、H yが 1-カルバモイルメチルピリジニウムー3-イル基である化合物、

 R^1 、 R^2 、および R^3 が水素原子であり、nが0であり、H yが1 - カルバモイルメチルピリジニウム -3 - イル基である化合物、

 R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、nが0であり、Hyが 1-カルバモイルメチルー5-フェニルピリジニウムー3-イル基である化合物、 R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、nが0であり、Hyが (2S)-ピロリジンー2-イル基である化合物、

 R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、nが0であり、Hyが1-カルボキシメチルビリジニウム-3-イル基である化合物、および

 R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、nが0であり、H yが 1-(2-アミノスルホニルアミノエチル) ピリジニウム<math>-3-4ル基である化合物

が挙げられる。

本発明による化合物の塩は製薬学的に許容される塩であり、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのような無機塩、またはアンモニウム塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのような有機塩基との塩、または、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸のような鉱酸との塩、または、酢酸、炭酸、クエン酸、リンゴ酸、シュウ酸、メタンスルホン酸のような有機酸との塩があげられ、好適には分子内塩、ナトリウム塩、カリウム塩、または、塩酸塩であることができる

次に、本発明による式(I)および式(II)のカルバペネム誘導体の具体例としては、後記実施例に記載される化合物1~175が挙げられる。

本発明による式(I)の化合物は、好ましくはスキーム1に従って製造することができる。

スキーム1

(VI)

[上記スキーム中、 R^1 , R^2 , R^3 , n, およびHyは式(I)で定義した内容と同義であり、 R^4 は水素原子またはヒドロキシル保護基(例えば、t-ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基等)を表し、 R^5 はカルボキシル保護基(例えば、4-ニトロベンジル基、4-メトキシベンジル基、ジフェニルメチル基、1-ブチルジメチルシリル基、アリル基等)を表し、1-000年のものを表すか、または1-00年の基本と表し、1-0年のものを表すか、または1-0年のまた。1-0年のものを表すか、または1-0年のまた。1-0年

ど)が通常の保護基によって保護されたものを表し、Hy'はHyと同一であるか、またはHyに含まれる官能基(例えば水酸基、アミノ基、カルボキシル基など)が通常の保護基によって保護されたものを表す。ここで通常の保護基とは、Protective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley &Sons, Inc. 出版)に記載のものを示す。]

第一工程におけるスキーム中の式(III)の化合物は常法により、また、第二工程におけるスキーム中の式(V)のスズ化合物は、WO98/32760に記載の方法で合成できる。

第一工程において、式(III)の化合物の式(IV)の化合物への変換は、以下の方法で行うことができる。即ち、式(III)の化合物に対して1当量または過剰量のトリフルオロメタンスルホン酸無水物を、トリフルオロメタンスルホン酸無水物に対して1当量または過剰量の有機塩基(好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン)存在下、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、トルエン等の不活性溶媒およびこれらの混合溶媒中で、-50℃~+50℃において、10分から24時間反応させた後、通常の分液精製することにより式(IV)の化合物を得ることができる。

次に第二工程において、式(IV)の化合物の式(VI)の化合物への変換は、以下の方法で行うことができる。即ち、式(IV)の化合物に対して1当量または過剰量の式(V)の化合物を、パラジウム触媒(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)ークロロホルム付加物等)0.001~1当量と、ホスフィン配位子(例えば、トリフェニルホスフィン、トリー2ーフリルホスフィン、トリー2ーチエニルホスフィン、トリス(2,4,6ートリメトキシフェニル)ホスフィン等)0.01~1当量と、添加物(例えば、塩化亜鉛、塩化リチウム、フッ化セシウム等を単独或いは組合せて)1から10当量の存在下、不活性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、アセトニトリル、アセトン、エタノール、ジメチルスルホキシド、スルホラン、N,Nージメチルホルムアミド、N,Nージメチルアセトアミド、Nーメチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホリックト

リアミド等)およびこれらの混合溶媒中で、0 $^{\circ}$ $^{$

最後に第三工程において、式(VI)の化合物の保護基をその保護基の種類により、一段階或いは複数段階で脱保護反応により除去して、本発明の式(I)の化合物を得ることができる。

この際、保護基の除去のための脱保護反応は、用いた保護基の種類によって異なるが、一般にこの分野の技術で知られている通常の方法に従って行うことができる。酸性条件下でいずれかまたは、全部が脱保護できる場合は、塩酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、クエン酸等の有機酸、または、塩化アルミニウム等のルイス酸等を用い、また、還元条件下で除去される場合には、各種の触媒による接触還元あるいは、亜鉛、鉄等の金属還元剤を用いることができる。また、 R^4 がシリル系保護基(例えば、t-ブチルジメチルシリル基、或いは、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基等)の場合は、フッ素イオン試薬(例えば、テトラブチルアンモニウムフルオライド等)を用いることにより、さらには、 R^4 がアリルオキシカルボニル基、 R^5 がアリル基の場合は、種々のパラジウム錯体(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等)を用いることにより、容易に除去することができる。

このようにして得られた式(I)の化合物は、結晶化或いは、非イオン性のマクロハイポーラスレジンを用いるクロマトグラフィーやセファデックス等を用いるゲル濾過、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー等を用いることにより、単離、精製できる。

また、式(I)の化合物において、Hyが4級アンモニウム原子を有する場合、スキーム2に従って製造することができる。

スキーム2

$$\begin{array}{c|c}
R^{9}-Y & R^{1} & R^{7} & R^{8} \\
\hline
R^{9}-Y & CO_{2}R^{5} & CO_{2}R^{5}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
CH_{2} & Hy' + R^{9} \\
\hline
(VII)
\end{array}$$

[上記スキーム中、 R^1 およびnは式(I)において定義した内容と同義であり、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、およびH y'はスキーム1において定義した内容と同義であり、 R^9 は置換基を有していてもよい低級アルキル基を表し、Yは適当な脱離基(例えば、C1, Br, I, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2CH_3$, $-OSO_2PhC$ H_3 等)を表す。]

即ち、式(VI)の化合物に対して1当量または過剰量の R^9-Y (例えば、メチルヨーダイド、カルバモイルメチルヨーダイド、メチルトリフルオロメタンスルホネート、ベンジルブロマイド、3-アジドプロピルトリフルオロメタンスルホネート等)を、無溶媒または、単独または混合の不活性溶媒(例えば、アセトニトリル、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等)中で加え、-80 C-+60 Cにおいて、15 Gから一週間反応させた後、通常の後処理にかけることにより式(VII)の化合物が得られる。

式(VII)の化合物は、式(VI)の化合物と同様の方法で式(I)の化合物へと導くことができる。

本発明による式(II)の化合物は、スキーム3に従って製造することができる。

スキーム.3

[上記スキーム中で、 R^1 、 R^2 、 R^3 、n、およびH yは式(I)において定義した内容と同義であり、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、およびH y'はスキーム1において定義した内容と同義である。]

即ち、前述と同様に、式(VI)の化合物の保護基をその保護基の種類により、 一段階或いは複数段階で脱保護反応により除去して、Hyの種類により、本発明 の式(II)の化合物を得ることができる。

このようにして得られた式(II)の化合物は、結晶化或いは、非イオン性のマクロハイポーラスレジンを用いるクロマトグラフィーやセファデックス等を用いるゲル濾過、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー等を用いることにより、単離、精製できる。

本発明による化合物は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、幅広く強力な抗菌活性を有しており、かつ、MRSA、PRSP、インフルエンザ菌および β -ラクタマーゼ産生菌に対し強い抗菌力を有している。また、毒性も低く、DHP-1に対しても安定である。従って本発明による化合物は、ヒトを含む動物の各種病原性細菌に起因する感染症の治療に用いることができる。本発明による化合物およびその薬理学上許容される塩を有効成分として含有してなる医薬組成

物は、経口または非経口(例えば、静注、筋注、皮下投与、直腸投与、経皮投与)のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。

本発明による化合物を有効成分としてなる医薬組成物は、投与経路に応じて適当な剤形とされ、具体的には主として静注、筋注等の注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠等の経口剤、直腸投与剤、油脂性座剤等のいずれかの製剤形態に調整することができる。

これらの製剤は通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味 矯臭剤、無痛化剤、安定化剤等の製剤用添加剤を用いて常法により製造すること ができる。

使用可能な無毒性の上記添加剤としては、例えば乳糖、果糖、ブドウ糖、デンプン、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、またはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウム等が挙げられる。

投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度等を考慮して適宜決定されるが、感染症の治療のためには、通常成人1日1人当たり約25mg~2000mg、好ましくは50mg~1000mgの投与量であり、これを1日1回または数回にわけて投与することができる。

実施例

以下、合成例、実施例、試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明とこれらに限定されるものではない。

[合成例1] 7-(ピリジン-3-イル) カルボニルー2-(トリーn-ブチルス-クニル) イミダゾ [5,1-b] チアゾール

a) 7-[(ピリジン-3-イル) ヒドロキシメチル] イミダゾ [5,1-b] チアゾール

7-ヨードイミダゾ [5, 1-b] チアゾール2.50gの乾燥THF50ml 溶液を氷冷し、アルゴン雰囲気下、0.93M-臭化メチルマグネシウム/THF 溶液11.3mlを加えた。同温度で20分間撹拌した後、ピリジン-3-アルデヒド1.04mlを加え、同温で40分、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで5回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製し、7-[(ピリジン-3-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ [5, 1-b]チアゾール1.925gを得た。

NMR (CDC1_s) δ : 6.05 (1H, s), 6.72 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.3-7.4 (2H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.55-8.65 (1H, m), 8.7-8.75 (1H, m) b) 7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール 7-[(ピリジン-3-イル) ヒドロキシメチル] イミダゾ [5,1-b] チアゾール1.02gのジクロロメタン40ml溶液に二酸化マンガン1.0gを加え、室温で5時間撹拌した。反応液をセライト濾過、ジクロロメタンで洗浄し、濾液を減圧濃縮することにより、7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール1.10gを得た。

NMR (CDCl₃) δ: 7. 20 (1H, d, J=4. 2Hz), 7. 4-7. 5 (1H, m), 7. 63 (1H, d, J=4. 2Hz), 8. 10 (1H, s), 8. 75-8. 85 (2H, m), 9. 7-9. 75 (1H, m) c) 7-(ピリジン-3-イル) カルボニルー2-(トリーnープチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール520mgのTHF25m1溶液にアルゴン雰囲気下、-60 Cでトリーn-ブチルスタニルクロライド0.841m1 および1.0N-リチウムピス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液2.95m1を加え、20分攪拌した。-50 Cに昇温し、1.0N-リチウムピス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液1.0m1を加え、30分攪拌した。-40 Cに昇温し、1.0N-リチウムピス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液1.5m1

モニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1~酢酸エチルのみ)で精製し表題化合物712mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0. 92 (9H, t, J=7. 2Hz), 1. 2-1. 3 (6H, m), 1. 3-1. 45 (6H, m), 1. 55-1. 65 (6H, m), 7. 36 (1H, s), 7. 4-7. 45 (1H, m), 8. 03 (1H, s), 8. 75-8. 85 (2H, m), 9. 65-9. 7 (1H, m)

[合成例2] 7-(ピリジンー4-イル) カルボニルー2-(トリーn-ブチルスタニル) イミダゾ [5,1-b] チアゾール

a) 7- [(ピリジン-4-イル) ヒドロキシメチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

合成例1a) と同様にして、7-ヨードイミダゾ[5, 1-b] チアゾール2.5 0 gおよびピリジンー4ーアルデヒド1.05 m1より、 $7-[(ピリジンー4- イル) ヒドロキシメチル] イミダゾ[5, 1-b] チアゾール1.32 gを得た。 NMR (DMSO-d₆) <math>\delta$:5.76 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.19 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.11 (1H, d, J=4.5 Hz), 7.3 5-7.45 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.11 (1H, s), 8.5-8.55 (2H, m)

b) 7-(ピリジン-4-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール合成例 1b) と同様にして、7-[(ピリジン-4-イル) ヒドロキシメチル] イミダゾ <math>[5,1-b] チアゾール 1.32 gより 7-(ピリジン-4-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール 1.16 gを得た。

NMR (CDC1₁) δ : 7. 21 (1H, d, J=4. 2Hz), 7. 64 (1H, d, J=4. 2Hz), 8. 10 (1H, s), 8. 3-8. 35 (2H, m), 8. 8-8. 85 (2H, m)

合成例1 c) と同様にして、7-(ピリジンー4-イル)カルボニルイミダゾ[5,

1-b] チアゾール1.03gより表題化合物1.78gを得た。

NMR (CDC1,) δ : 0. 92 (9H, t, J=7. 5Hz), 1. 2-1. 3 (6H, m), 1. 3-1. 45 (6H, m), 1. 55-1. 65 (6H, m), 7. 37 (1H, s), 8. 03 (1H, s), 8. 25-8. 3 (2H, m), 8. 8-8. 85 (2H, m)

[合成例3] 7-(4-メチルチアゾール-5-イル)カルボニル-2-(トリー n-ブチルスタニル)イミダゾ [5,1-b]チアゾール

a) 7-(4-メチルチアゾール-5-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

7-ヨードイミダゾ [5,1-b] チアゾール1.75gの乾燥THF35m1 溶液を氷冷し、アルゴン雰囲気下、0.9M-臭化メチルマグネシウム/THF溶液8.56m1を加えた。同温度で20分間撹拌した後、4-メチルチアゾールー5-アルデヒド923mgを加え、同温で20分、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで5回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られる残渣を、ジクロロメタン35m1に溶解した。二酸化マンガン2.1gを加え、室温で4時間撹拌した。反応液をセライト濾過、ジクロロメタンで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンーへキサンで再結晶を行うことにより7-(4-メチルチアゾール-5-イル)カルボニルイミダゾ [5,1-b]チアゾール1.50gを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2. 88 (3H, s), 7. 09 (1H, d, J=4. 1 Hz), 7. 54 (1H, d, J=4. 1Hz), 8. 00 (1H, s), 8. 8 1 (1H, s)

b) $7 - (4 - \lambda f) + \gamma f - \gamma$

7-(4-メチルチアゾール-5-イル)カルボニルイミダゾ [5,1-b]チアゾール502mg、トリーn-プチルスタニルクロライド0.598m1、1.0N-リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液4.0m1より、合成例1c)とほぼ同様の手法により、表題化合物254mgを得た。

NMR (CDCl₁) δ : 0. 90 (9H, t, J=7. 3Hz), 1. 18 (6H,

m), 1. 24 (6H, m), 1. 34 (6H, m), 2. 93 (3H, s), 7. 31 (1H, s), 7. 98 (1H, s), 8. 84 (1H, s)

[合成例4] 7-[(2S)-1-(4--1)-1] については、 1-b [1-b] チアゾール

a) 7-[[(2S)-1-(4--1)-1] (2 -2-1) (2 -2-1) (2 -2-1) (2 -2-1) (3 -2-1) (4 -2-1) (5 -2-1) (5 -2-1) (7 -2-1) (7 -2-1) (8 -2-1) (9 -2-1) (9 -2-1) (1 -2-1) (1 -2-1) (1 -2-1) (2 -2-1) (3 -2-1) (4 -2-1) (5 -2-1) (7 -2-1) (7 -2-1) (8 -2-1) (9 -2-1) (9 -2-1) (9 -2-1) (1 -

合成例1a) と同様にして、7-ヨードイミダゾ[5,1-b]チアゾール2.5 0 gおよび (2S)-1-(4-ニトロペンジルオキシカルボニル) ピロリジンー <math>2- アルデヒド2.3 2 gより、7-[[(2S)-1-(4-ニトロペンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] ヒドロキシメチル] イミダゾ[5,1-b] チアゾール2.2 <math>1 gを得た。

NMR (CDC1:) δ : 1. 7-2. 3 (4H, m), 3. 4-3. 6 (2H, m), 4. 15-4. 25 (1H, m), 4. 87 (1H, d, J=8. 7Hz), 5. 30 (2H, s), 6. 82 (1H, d, J=4. 5Hz), 7. 37 (1H, d, J=4. 5Hz), 7. 56 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 93 (1H, s), 8. 24 (2H, d, J=8. 7Hz),

合成例 1 b) と同様にして、7-[[(2S)-1-(4--1)-1]-1] カルボニル)ピロリジンー 2-1ール] ヒドロキシメチル 1-1 イミダゾ 1-1 1-

NMR (CDC1,) δ : 1. 9-2. 5 (4H, m), 3. 55-3. 85 (2H, m), 4. 9-5. 3 (2H, m), 5. 45-5. 55 (1H, m), 7. 05 -7. 6 (4H, m), 7. 9-8. 25 (3H, m)

c) 7-[(2S)-1-(4--1)-1] については、 2-4 について

b] チアゾール

合成例1c)と同様にして、7-[(2S)-1-(4--) - (

NMR (CDC1₃) δ : 0. 91 (9H, t, J=7. 2Hz), 1. 2-1. 3 (6H, m), 1. 3-1. 4 (6H, m), 1. 5-1. 7 (6H, m), 1. 9-2. 5 (4H, m), 3. 55-3. 85 (2H, m), 4. 9-5. 3 (2H, m), 5. 45-5. 55 (1H, m), 7. 2-7. 55 (3H, m), 7. 9-8. 25 (3H, m)

[合成例 5] 7-(ピリミジンー5-イル) カルボニルー2-(トリーn-ブチルスタニル) イミダゾ [5,1-b] チアゾール

a) 7- [(ピリミジン-5-イル) ヒドロキシメチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

5-プロモビリミジン1. 11gをテトラヒドロフラン7m1とジェチルエーテル 14m1溶液に溶解し、アルゴン雰囲気下、-78°Cで1.6N-n-プチルリチウム/n-ヘキサン溶液4.56m1を滴下し30分撹拌した。次いで7-ホルミルイミダゾ [5,1-b] チアゾール608mg/テトラヒドロフラン16m1をアルゴン雰囲気下、-78°Cで滴下した。同温で30分間撹拌した後、室温まで昇温し、酢酸エチル70m1を加え、半飽和食塩水で2回、飽和食塩水で1回有機層を洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=40/1~25/1~10/1)にて精製し7-[(ビリミジン-5-1) ヒドロキシメチル] イミダゾ [5,1-b] チアゾールを398mg得た。

NMR (DMSO-d₁) δ : 5. 88 (1H, d, J=4.6Hz), 6. 33 (1H, d, J=4.6Hz), 7. 15 (1H, d, J=4.2Hz), 7. 8 1 (1H, d, J=4.2Hz), 8. 11 (1H, s), 8. 79 (2H, s), 9. 09 (1H, s)

b) 7-(ピリミジン-5-イル) カルボニル-2-(トリーnープチルスタニル) イミダゾ [5,1-b] チアゾール

7-[(ピリミジン-5-イル) ヒドロキシメチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール398mgと二酸化マンガン400mgから合成例1b) とほぼ同様の方法によりケトン体を217mg得た。ケトン体46mgとトリーnープチルスタニルクロライド0.124mlおよび1.0Nーリチウムビス (トリメチルシリル)アミド/THF溶液0.900mlから合成例1c)とほぼ同様の方法により7ー(ピリミジン-5ーイル)カルボニルー2ー(トリーnープチルスタニル)イミダゾ [5, 1-b] チアゾールを68mg得た。

NMR (CDC1₃) δ : 0. 92 (9H, t, J=7. 3Hz), 1. 25-1. 33 (6H, m), 1. 36-1. 49 (6H, m), 1. 53-1. 62 (6H, m), 7. 38 (1H, t, J=7. 1Hz), 8. 04 (1H, s), 9. 34 (1H, s), 9. 78 (1H, s)

[合成例 6] 7-(チオフェン-2-7ル)カルボニルー2-(トリー<math>n-7チルスタニル)イミダゾ [5,1-b]チアゾール

a) 7-(チオフェン-2-7) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール 7-3-1ドイミダゾ [5,1-b] チアゾール1. 50g、チオフェン-2-1アルデヒド0. 561m1より、合成例3a) の手法に従い、7-(チオフェン-2-7) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール1. 37gを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 6. 98 (1H, d, J=4. 1Hz), 7. 05 (1H, m), 7. 44 (1H, d, J=4. 1Hz), 7. 53 (1H, m), 7. 90 (1H, s), 8. 50 (1H, m)

7-(チオフェン-2-7) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール5 50 mg、トリーn-ブチルスタニルクロライド0.701 ml、1.0 N-リチウムビス (トリメチルシリル) アミド/THF溶液3.6 mlより、合成例1c) とほぼ同様の手法により、表題化合物923 mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0. 85 (9H, t, J=7. 3Hz), 1. 04 (6H, m), 1. 11 (6H, m), 1. 42 (6H, m), 7. 03 (1H, m), 7. 18 (1H, s), 7. 48 (1H, m), 7. 95 (1H, s), 8. 47 (1

H, s)

[合成例7] 7- [5-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチル) ピリジン-3-イル] カルボニル-2-(トリーn-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

アルゴン雰囲気下、5-プロモー3-(t-プチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン2.49 gの乾燥ジエチルエーテル溶液25 m1 を-85 $^{\circ}$ に冷却し、1.57 N-n-プチルリチウム/ へキサン溶液5.56 m1 を10 分かけて滴下した。同温度で30 分撹拌した後、7-ホルミルイミダゾ[5,1-b] チアゾール881 m gの乾燥 THF20 m1 溶液を加え、同温度でさらに30 分間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、7-[5-(t-プチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン-3-イル] ヒドロキシメチル] イミダゾ[5,1-b] チアゾール803 m g を得た。

NMR (CDC1₃) δ : 0. 07 (6H, s), 0. 99 (9H, s), 4. 76 (2H, s), 6. 02 (1H, s), 6. 71 (1H, d, J=4. 1Hz), 7. 32 (1H, d, J=4. 1Hz), 7. 77 (1H, s), 7. 95 (1H, s), 8. 55 (1H, m), 8. 61 (1H, m)

b) 7- [5-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチル) ビリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール

7-[[5-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチル) ピリジン-3-イル]ヒドロキシメチル] イミダゾ [5,1-b] チアゾール803mgのジクロロメタン10m1溶液に二酸化マンガン1.43gを加え、室温で16時間撹拌した。反応液をセライト濾過、ジクロロメタンで洗浄し、濾液を減圧濃縮することにより、7-[5-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチル) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ <math>[5,1-b] チアゾール712mgを得た。

NMR (CDC1:) δ : 0. 10 (6H, s), 0. 94 (9H, s), 4. 85

(2H, s), 7. 16 (1H, d, J=4. 0Hz), 7. 58 (1H, d, J=4. 0Hz), 8. 08 (1H, s), 8. 72 (1H, m), 8. 76 (1H, m), 9. 60 (1H, m)

c) $7 - [5 - (t - \vec{J} + \vec{J$

7-[5-(t-プチルジメチルシリルオキシメチル) ビリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ <math>[5,1-b] チアゾール712mg、トリーn-プチルスタニルクロライド0.572m1および1.0N-リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液2.9m1より、合成例1c) とほぼ同様の手法により、表題化合物926mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ: 0. 10 (6H, s), 0. 98 (9H, t, J=7. 2 Hz), 1. 00 (9H, s), 1. 18 (6H, m), 1. 32 (6H, m), 1. 54 (6H, m), 4. 85 (2H, s), 7. 31 (1H, s), 7. 98 (1H, s), 8. 72 (2H, m), 9. 58 (1H, m)

[合成例8] 7-(6-メチルピリジン-3-イル) カルボニルー2-(トリ-n-7 ープチルスタニル) イミダゾ [5,1-b] チアゾール

a) 7-(6-メチルピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール

7-3-ドイミダゾ[5,1-b]チアゾール1.10g、2-メチルピリジン-5-アルデヒド532mgより、合成例3a)の手法に従い、7-(6-メチルピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール885mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2. 51 (3H, s), 7. 02 (1H, d, J=4. 1 Hz), 7. 18 (1H, m), 7. 50 (1H, d, J=4. 1Hz), 7. 9 7 (1H, s), 8. 61 (1H, m), 9. 48 (1H, m)

7-(6-メチルビリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ [5,1-b]チア

ゾール447mg、トリーnーブチルスタニルクロライド0.552m1、1.0 Nーリチウムビス (トリメチルシリル) アミド/THF溶液3.2m1より、合成例1c) とほぼ同様の手法により、表題化合物606mgを得た。

NMR (CDC1₃) δ : 0. 85 (9H, t, J=7. 3Hz), 1. 10 (6H, m), 1. 20 (6H, m), 1. 43 (6H, m), 2. 46 (3H, s), 7. 16 (1H, m), 7. 20 (1H, s), 7. 85 (1H, s), 8. 57 (1H, m), 9. 40 (1H, m)

[合成例9] 7-(5-メチルチオピリジン-3-イル) カルボニルー2-(トリーカーブチルスタニル) イミダゾ <math>[5,1-b] チアゾール

3-プロモー5-メチルチオピリジン204 mg、1.6N-n-ブチルリチウム /n-ヘキサン溶液0.656 m1と7-ホルミルイミダゾ[5,1-b]チアゾール102 mgから合成例5a)とほぼ同様の方法により7-[(5-メチルチオピリジン-3-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾールを119 mg得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 49 (3H, s), 5. 78 (1H, d, J=4.6Hz), 6. 13 (1H, d, J=4.4Hz), 7. 11 (1H, d, J=4.4Hz), 7. 67 (1H, s), 7. 80 (1H, d, J=4.2Hz), 8. 10 (1H, s), 8. 36 (2H, s)

b) 7-(5-メチルチオピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリーn-ブ チルスタニル)イミダゾ [5,1-b]チアゾール

7-[(5-メチルチオピリジン-3-イル) ヒドロキシメチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール430mgと二酸化マンガン320mgから合成例1b) とほぼ同様の方法によりケトン体を408mg得た。ケトン体138mg、トリーnーブチルスタニルクロライド0.300m1と1.0Nーリチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液2.25mlから合成例1c)とほぼ同様の方法により<math>7-(5-メチルチオピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ [5, 1-b]チアゾールを179mg得た。

NMR (CDC1₃) δ : 0. 93 (9H, t, J=7. 3Hz), 1. 15-1. 23 (6H, m), 1. 27-1. 35 (6H, m), 1. 56-1. 64 (6H, m), 7. 35 (1H, t, J=7. 3Hz), 8. 02 (1H, s), 8. 64 (2H, s), 9. 51 (1H, s)

[合成例 10] 7-(キノリン-3-イル) カルボニルー<math>2-(トリ-n-プチルスタニル) イミダゾ [5,1-b] チアゾール

a) 7- [(キノリン-3-イル) ヒドロキシメチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

7-ヨードイミダゾ [5,1-b]チアゾール0.25g、0.93M-臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液<math>1.17m1、3-キノリンカルボキシアルデヒド<math>173mgから合成例1a)とほぼ同様の方法により、7-[(キノリン-3-イル) ヒドロキシメチル] イミダゾ <math>[5,1-b]チアゾールを203mg g得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 6. 01 (1H, d, J=4. 4Hz), 6. 26 (1H, d, J=4. 4Hz), 7. 09 (1H, d, J=4. 1Hz), 7. 5 8 (1H, t, J=7. 8Hz), 7. 71 (1H, t, J=7. 9Hz), 7. 80 (1H, d, J=4. 1Hz), 8. 00 (2H, d, J=8. 0Hz), 8. 10 (1H, s), 8. 90 (1H, s)

b) 7-(+7)-3-7ル) カルボニルー2-(+9-n-7) イミダゾ [5,1-b] チアゾール

7-[(キノリン-3-イル) ヒドロキシメチル] イミダゾ [5,1-b] チアゾール577mgと二酸化マンガン421mgから合成例1b) とほぼ同様の方法によりケトン体を327mg得た。ケトン体64mg、トリーnーブチルスタニルクロライド0.140mlと1.0Nーリチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液1.50mlから合成例1c)とほぼ同様の方法により<math>7-(キノリン-3-イル)カルボニルー2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ [5,1-b]チアゾールを73mg得た。

NMR (CDC1₃) δ : 0. 93 (9H, t, J=7. 3Hz), 1. 14-1. 24 (6H, m), 1. 33-1. 42 (6H, m), 1. 61-1. 68 (6H, m), 7. 38 (1H, t, J=7. 3Hz), 7. 61 (1H, t, J=8. 0 Hz), 7. 81 (1H, m), 8. 03 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 0 7 (1H, s), 8. 16 (1H, d, J=8. 6Hz), 9. 57 (1H, s), 9. 84 (1H, s)

[合成例11] 7-([3, 3'] ビビリジニル-5-イル) カルボニルイミダゾ[5,1-b] チアゾール

7-ヨードイミダゾ [5,1-b] チアゾール2.50g、0.93Mー臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液12.2ml、3ープロモー5ーホルミルピリジン2.05gから合成例1a) とほぼ同様の方法により、7-[(5-プロモピリジン-3-イル) ヒドロキシメチル] イミダゾ <math>[5,1-b] チアゾールを2.77g得た。

NMR (CDC1₃) δ : 4. 86 (1H, s), 6. 04 (1H, s), 6. 74 (1H, d, J=4. 2Hz), 7. 35 (1H, d, J=4. 4Hz), 7. 9 7 (1H, s), 8. 04 (1H, s), 8. 62 (2H, s)

b) 7 - ([3, 3'] ビピリジニル-5-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

7- [(5-ブロモビリジン-3-イル)ヒドロキシメチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール2.77gと二酸化マンガン2.00gから合成例1b)とほぼ 同様の方法によりケトン体を1.96g得た。ケトン体616mgをN, Nージメチルホルムアミド20m1に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温でジエチル (3-ピリジル) ボラン588mg、テトラギス (トリフェニルフォスフィン) バラジウム (0)232mg、炭酸カリウム552mgを加え、90℃で2時間30分間撹拌した。反応溶液に酢酸エチル200m1を加え、水80m1で4回、飽和食塩水で1回有機層を洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1~10/1)にて精製し7-([3, 3] ビビリジニル-5-イル)カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールを428mg得た。

NMR (CDC1₃) δ: 7. 21 (1H, d, J=3.9Hz), 7. 45 (1H, m), 7. 65 (1H, d, J=4.1Hz), 8. 00 (1H, m), 8. 11 (1H, s), 8. 68 (1H, d, J=4.9Hz), 8. 95 (1H, s), 9. 05 (1H, s), 9. 08 (1H, s), 9. 76 (1H, s) [合成例12] 7-(5-フェニルビリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリーロープチルスタニル)イミダゾ [5, 1-b] チアゾール a) 7-(5-フェニルビリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

7-[(5-ブロモピリジン-3-イル)ヒドロキシメチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール2.77gと二酸化マンガン2.00gから合成例1b)とほぼ同様の方法によりケトン体を1.96g得た。ケトン体308mg、フェニルボロン酸240mg、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0)116mg、炭酸カリウム276mgから合成例11b)とほぼ同様の方法により7ー(5-フェニルピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾールを285mg得た。

NMR (CDCl₃) δ : 7. 20 (1H, d, J=4. 1Hz), 7. 45-7. 53 (3H, m), 7. 64 (1H, d, J=3. 9Hz), 7. 65-7. 70 (2H, m), 8. 10 (1H, s), 9. 01 (2H, s), 9. 72 (1H, s)

b) 7-(5-7) エニルピリジンー3-7 イル) カルボニルー2-(1) トリー1 ープチルスタニル) イミダゾ [5,1-b] チアゾール

7-(5-7) エニルピリジン-3-7ル)カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール 275 mg とトリーn-7 チルスタニルクロライド 0.330 m 1 および 1.0 N - リチウムビス (トリメチルシリル) アミド/ THF 溶液 1.80 m 1 から合成例 1 c)とほぼ同様の方法により 7-(5-7) エニルピリジン-3-7ル)カルボニル-2-(トリーn-7 チルスタニル)イミダゾ [5,1-b] チアゾールを 297 mg 得た。

NMR (CDC1₃) δ : 0. 93 (9H, t, J=7. 3Hz), 1. 15-1. 22 (6H, m), 1. 28-1. 34 (6H, m), 1. 59-1. 64 (6H, m), 7. 37 (1H, t, J=7. 3Hz), 7. 41-7. 45 (3H, m), 7. 67-7. 70 (2H, m), 8. 03 (1H, s), 8. 99 (2H, m), 9. 69 (1H, s)

[合成例13] 7-(チアゾールー5-イル) カルポニルー2-(トリーn-ブチルスタニル) イミダゾ [5,1-b] チアゾール

- a) 7-(チアゾールー5-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール 7-3-ドイミダゾ [5,1-b] チアゾール 265mg、チアゾールー5-アルデヒド119mgより、合成例3a) の手法に従い、7-(チアゾール-5-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール187mgを得た。
- NMR (CDC1:) δ : 7. 18 (1H, d, J=4. 1Hz), 7. 62 (1H, d, J=4. 1Hz), 8. 10 (1H, s), 9. 03 (1H, s), 9. 33 (1H, s)
- b) 7-(チアゾール-5-イル) カルボニル-2-(トリーn-ブチルスタニル) イミダゾ [5,1-b] チアゾール

7-(チアゾールー5-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール187mg、トリーローブチルスタニルクロライド0.235ml、1.0Nーリチウムピス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液1.2mlより、合成例1c)とほぼ同様の手法により、表題化合物260mgを得た。

NMR (CDC1:) δ : 0. 90 (9H, t, J=7. 3Hz), 1. 22 (6H, m), 1. 35 (6H, m), 1. 58 (6H, m), 7. 38 (1H, s), 8. 02 (1H, s), 9. 02 (1H, s), 9. 28 (1H, s)

[合成例14] 7-[(2S,4R)-4-t-プチルジメチルシリルオキシー1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジンー<math>2-(N) カルボニルー2-(N) カルボニル)イミダゾ [5,1-b] チアゾール

合成例 1a)と同様にして、7-ヨードイミダゾ <math>[5, 1-b] チアゾール 3.39 gおよび (2S, 4R) - 4 - t - プチルジメチルシリルオキシー <math>1-(4-1)

ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-アルデヒド4.61gより、7-[[(2S,4R)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] ヒドロキシメチル] イミダゾ[5,1-b] チアゾール4.18gを得た。

NMR (CDC1.) δ : 0. 01 (6H, s), 0. 82 (9H, s), 1. 7-2. 3 (2H, m), 3. 35-3. 7 (2H, m), 4. 1-4. 2 (1H, m), 4. 3-4. 4 (1H, m), 4. 85-4. 95 (1H, m), 5. 26 (1H, d, J=13. 5Hz), 5. 37 (1H, d, J=13. 5Hz), 5. 45-5. 5 (1H, m), 6. 82 (1H, d, J=4. 2Hz), 7. 37 (1H, d, J=4. 2Hz), 7. 54 (2H, d, J=8. 1Hz), 7. 9 2 (1H, s), 8. 24 (2H, d, J=8. 1Hz),

b) 7-[(2S, 4R)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシー1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジンー<math>2-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

合成例1b) と同様にして、7-[[(2S,4R)-4-t-プチルジメチルシリルオキシー1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] ヒドロキシメチル] イミダゾ<math>[5,1-b] チアゾール4. 18gより、7-[(2S,4R)-4-t-プチルジメチルシリルオキシー1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニルイミダゾ<math>[5,1-b] チアゾール3. 89gを得た。

NMR (CDCl₃) δ: 0. 08 (6H, s), 0. 89 (9H, s), 2. 1-2. 2 (1H, m), 2. 3-2. 5 (1H, m), 3. 5-3. 6 (1H, m), 3. 8-3. 9 (1H, m), 4. 45-4. 55 (1H, m), 4. 85-5. 35 (2H, m), 5. 5-5. 7 (1H, m), 7. 1-7. 15 (1H, m), 7. 2-7. 55 (3H, m), 7. 85-8. 2 (3H, m)

合成例1c)と同様にして、7-[(2S,4R)-4-t-ブチルジメチルシ

リルオキシー1ー(4ーニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジンー2ーイル] カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール725mgより、表題化合物707mgを得た。

NMR (CDC1₃) δ : 0. 07 (6H, s) 0. 8-1. 0 (18H, m), 1. 1-1. 4 (12H, m), 1. 5-1. 7 (6H, m), 2. 1-2. 25 (1 H, m), 2. 35-2. 45 (1H, m), 3. 45-3. 6 (1H, m), 3. 8-3. 9 (1H, m), 4. 5-4. 6 (1H, m), 4. 9-5. 3 (2H, m), 5. 5-5. 7 (1H, m), 7. 2-7. 55 (3H, m), 7. 8-8. 25 (3H, m)

[合成例15] 7-[[5-(モルフォリン-4-イル)メチルピリジン-3-イル] ヒドロキシメチル] イミダゾ [5,1-b] チアゾール

4-(5-プロモピリジン-3-イル)メチルモルホリン1.05g、1.59N -n-プチルリチウム/n-へキサン溶液2.70mlと7-ホルミルイミダゾ [5,1-b] チアゾール426mgから合成例5a) とほぼ同様の方法により、7-[5-(モルフォリン-4-イル)メチルピリジン-3-イル]ヒドロキシメチル] イミダゾ [5,1-b] チアゾールを384mg得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 46 (4H, t, J=4.6Hz), 3. 54 (2H, s), 3. 69 (4H, t, J=4.6Hz), 6. 05 (1H, s), 6. 71 (1H, d, J=4.2Hz), 7. 34 (1H, d, J=4.2Hz), 7. 85 (1H, s), 7. 99 (1H, s), 8. 54 (1H, s), 8. 61 (1H, s)

[合成例16] 7-[5-(2-アジドエチルチオ) ピリジン-3-イル] カルボニルー2-(トリーnーブチルスタニル) イミダゾ <math>[5,1-b] チアゾール a) 7-[5-(2-アジドエチルチオ) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ <math>[5,1-b] チアゾール

7-ヨードイミダゾ[5,1-b]チアゾール650g、3-(2-アジドエチルチオ)ピリジン-5-アルデヒド570mgより、合成例3a)の手法に従い、7-[5-(2-アジドエチルチオ)ピリジン-3-イル]カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール667mgを得た。

NMR (CDC1₃) δ : 3. 19 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 56 (2H, t, J=7. 2Hz), 7. 20 (1H, d, J=4. 1Hz), 7. 65 (1H, d, J=4. 1Hz), 8. 10 (1H, s), 8. 76 (1H, m), 8. 91 (1H, m), 9. 56 (1H, m)

 $7-[5-(2-アジドエチルチオ) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール667mg、トリーnーブチルスタニルクロライド0.603ml、1.0Nーリチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液3.7mlより、合成例1c)とほぼ同様の手法により、表題化合物857mgを得た。NMR (CDCl,) <math>\delta$:0.90 (9H, t, J=7.3Hz), 1.24 (6H, m), 1.38 (6H, m), 1.58 (6H, m), 3.18 (2H, t, J=7.2Hz), 3.57 (2H, t, J=7.2Hz), 7.38 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.76 (1H, m), 8.86 (1H, m), 9.56 (1H, m)

a) 7-[(2S, 4R) - 4- E F D + 2 - 1 - (4-E F D x 2 y 2 y 2 x 2 x 2 x 2 x 3 x 3 x 3 x 4 x 2 x 3 x 4 x

(1H, m), 3. 66-3. 78 (1H, m), 3. 88 (1H, m), 4. 5 9 (1H, br s), 4. 88-5. 31 (2H, m), 5. 66-5. 72 (1H, m), 7. 13 (1H, m), 7. 22-7. 57 (1H, m), 7. 9 1-8. 23 (1H, m)

b) 7-[(2S, 4R) -4-メタンスルホニルオキシー1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

水冷化 7-[(2S,4R)-4-Eドロキシー1-(4-E)ロベンジルオキシカルボニル)ピロリジンー2-4ル]カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール 850 m g をジクロロメタン20 m 1、DMF 7 m 1 に溶解した。トリエチルアミン0.425 m 1、メタンスルホニルクロライド0.19 m 1 を加え30 分間撹拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、食塩水で2 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去することにより、7-[(2S,4R)-4-メタンスルホニルオキシー1-(4-E)ロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-4ル]カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾールの粗精製物を734 m g 得た。

d) 7-[(2S, 4S)-4-Pジド-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニル-2-(トリー<math>n-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3

7-[(2S, 4S) - 4-アジド-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニルイミダゾ <math>[5, 1-b] チアゾール585 mg、トリーロープチルスタニルクロライド [5, 1-b] 396 ml、[5, 1-b] 1. [5, 1-b] 2. [5, 1-b] 396 ml、[5, 1-b] 2. [5, 1-b] 396 ml、[5, 1-b] 397 ml、[5, 1-b] 396 ml、[5, 1-b] 397 ml、[5, 1-b] 398 ml [5, 1-b] 398 ml [5,

NMR (CDC1₃) δ: 0. 92 (9H, t, J=7. 3Hz), 1. 24 (6H, m), 1. 35 (6H, m), 1. 56 (6H, m), 2. 31 (1H, m), 2. 80 (1H, m), 3. 66 (1H, m), 4. 20 (1H, m), 4. 95-5. 31 (2H, m), 5. 39-5. 52 (1H, m), 7. 29 (1H, m), 7. 54 (1H, m), 7. 88-7. 98 (3H, m), 8. 23 (1H, m) [実施例1] (1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー2-[7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] -1-カルバベンー2-エムー3ーカルボン酸ナトリウム (化合物番号1)

n-ブチルスタニル)イミダゾ [5,1-b] チアゾール712mgを加え、アルゴン雰囲気下、50 $\mathbb C$ で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル30 m 1、半飽和重曹水15 m 1 e m 1

NMR (DMSO-d₁) δ : 1. 19 (3H, d, J=6. 0Hz), 1. 24 (3H, d, J=7. 5Hz), 3. 45 (1H, dd, J₁=6. 3Hz, J₂=3. 0Hz), 3. 7-3. 85 (1H, m), 4. 0-4. 1 (1H, m), 4. 6 8 (1H, dd, J₁=9. 9Hz, J2=3. 0Hz), 5. 17 (1H, d, J=5. 4Hz), 5. 41 (1H, d, J=13. 8Hz), 5. 55 (1H, d, J=13. 7Hz), 7. 55-7. 65 (1H, m), 7. 74 (2H, d, J=9. 0Hz), 8. 22 (2H, d, J=9. 0Hz), 8. 47 (1H, s), 8. 64 (1H, s), 8. 65-8. 75 (1H, m), 8. 75-8. 8 (1H, m), 9. 55-9. 6 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン<math>-3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール-2 - イル [-1 - カルバベン-2 - エム-3 - カルボン酸ナトリウム

化合物40.9mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 80ppm): 1. 15 (3H, d, J=7. 2 Hz), 1. 33 (3H, d, J=6. 3Hz), 3. 45-3. 6 (2H, m), 4. 2-4. 35 (2H, m), 7. 35-7. 45 (1H, m), 7. 91 (1H, s), 8. 07 (1H, s), 8. 25-8. 3 (1H, m), 8. 5-8. 55 (1H, m), 8. 85-8. 9 (1H, m)

実施例1と同様にして、化合物番号33,36,37,43,45,46,47,49,50,56,57,65,66,71,73,74,88,89,96,97,98,101,107,115,118,119,124,160,165,172の化合物を合成した。

[実施例2](1S,5R,6S)-2-[7-(1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾールー2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1-カルバペンー2-エム-3-カルボキシレート(分子内塩)(化合物番号2)

a) ヨウ化(1S, 5R, 6S) -2-[7-(1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ <math>[5, 1-b] チアゾールー2-イル] -6 -((1R)-1-ヒドロキシエチル) <math>-1-メチルー1-カルバベンー2-エムー3-カルボン酸4-ニトロベンジル

(1S, 5R, 6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル -2-[7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル 105.5mgをアセトニトリル2-mlに懸濁し、2-ヨードアセトアミド 340mgを加え、50で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル5mlを加え、不溶物を濾取することにより、ヨウ化(1S, 5R, 6S) -2-[7-(1-カルバモイルメチルビリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル157-mgを得た。

NMR (DMSO-d_i) δ : 1. 20 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 25

(3H, d, J=7.2Hz), 3.47 (1H, dd, J₁=6.0Hz, J₁=3.3Hz), 3.75-3.85 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.38 (1H, dd, J₁=10.2Hz, J₂=3.3Hz), 5.42 (1H, d, J=13.8Hz), 5.5-5.6 (3H, m), 7.7-7.8 (3H, m), 8.08 (1H, br s), 8.22 (2H, d, J=8.7Hz), 8.3-8.4 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.15-9.2 (1H, m), 9.55-9.6 (1H, m), 9.76 (1H, s)
b) (1S, 5R, 6S) -2-[7-(1-カルバモイルメチルビリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ[5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

実施例 1 b)と同様にして、ヨウ化(1 S, 5 R, 6 S) -2-[7-(1-カ)ルバモイルメチルピリジニウム $-3-(1-\lambda)$ カルボニルイミダゾ [5,1-b]チアゾール $-2-(1-\lambda)$ $-6-((1-\lambda))$ $-1-(1-\lambda)$ $-1-(1-\lambda)$

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80ppm): 1.16 (3H, d, J=7.5 Hz), 1.33 (3H, d, J=6.0Hz), 3.4-3.55 (2H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 5.65 (2H, s), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.1-8.2 (1H, m), 8.85-8.95 (1H, m), 9.15-9.2 (1H, m), 9.58 (1H, s)

実施例2と同様にして、化合物番号38,42,44,52,75,76,77,78,84,108,116,120,122,128,138,139,140,145,153,166,167,168の化合物を合成した。

[実施例3] (1S, 5R, 6S) -2-[7-(1-ベンジルピリジニウム-3-1) カルボニルイミダゾ[5, 1-b] チアゾールー2ーイル] <math>-6-(1R) -1-F には、 -1-F には、

a) 臭化(1S,5R,6S)-2-[7-(1-ベンジルピリジニウム-3-イ

レート(分子内塩)

ル)カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾールー2ーイル] -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー1ーカルパペンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジル

(1S, 5R, 6S) -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールー2ーイル]-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4ーニトロベンジル78.1mgをアセトニトリル1.5mlに懸濁し、ベンジルブロマイド0.032mlを加え、室温で10時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより、臭化(1S, 5R, 6S)-2-[7-(1-ベンジルビリジニウム-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルを得た。

実施例 1 b)と同様にして、a)で得られた臭化(1 S, 5 R, 6 S) -2- [7-(1-ペンジルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1- b] チアゾールー2ーイル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1ーカルパペンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロペンジルの全量より表題化合物 <math>5.6 mg を得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80ppm): 1.0-1.15 (3H, m), 1.30 (3H, d, J=6.0Hz), 3.35-3.5 (2H, m), 4.1-4.3 (2H, m), 5.86 (2H, s), 7.4-7.6 (5H, m), 7.85-8.1 (3H, m), 8.8-9.0 (2H, m), 9.6-9.7 (1H, m)

[実施例4] (1 S, 5 R, 6 S) -2-[7-[1-(3-r)]プロピル)ピリジニウム-3-(7) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-(7) ル] -6-((1R)-1-) ドロキシエチル)-1- メチル-1- カルバペン-2- エム-3- カルボキシレート(分子内塩、塩酸塩)(化合物番号 4) a)トリフルオロメタンスルホン酸(1 S, 5 R, 6 S)-2-[7-[1-(3-r)]] アジドプロピル)ピリジニウム-3-(7) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-(7) -6-((1 R) -1- ヒドロキシエチル)-1- メチル-1- カルバペン-2- エム-3- カルボン酸 4- ニトロベンジル

NMR (\mathcal{P} th \mathcal{P} -d₆) δ : 1. 27 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 34 (3H, d, J=7. 3Hz), 2. 52 (2H, m), 3. 47 (1H, dd, J=6. 4Hz, J₂=3. 0Hz), 3. 67 (2H, t, J=7. 0Hz), 3.

81 (1H, m), 4. 18 (1H, m), 4. 27 (1H, d, J=4. 9H z), 4. 47 (1H, dd, J=10. 0Hz, J=3. 0Hz), 5. 11 (2H, t, J=7. 0Hz), 5. 37 (1H, d, J=13. 7Hz), 5. 57 (1H, d, J=13. 7Hz), 7. 78 (2H, d, J=9. 0Hz), 8. 18 (2H, d, J=9. 0Hz), 8. 47 (1H, s), 8. 59 (1H, s), 9. 39 (1H, m), 9. 64 (1H, m), 10. 15 (1H, s) b) (1S, 5R, 6S) -2-[7-[1-(3-アミノプロピル) ピリジニウム-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩、塩酸塩)

実施例1b)と同様にして、トリフルオロメタンスルホン酸(1S, 5R, 6S) -2-[7-[1-(3-アジドプロビル)ビリジニウム<math>-3-4ル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-4ル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン<math>-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル450mgより反応を行い、コスモシール40C₁₈-PREP(10%メタノール水)のカラムクロマトグラフィーで先に溶出する成分を分取し、アンバーリスト(A-26)のカラムクロマトグラフィー(水)によりイオン交換を行い、表題化合物38mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 09 (3H, d, J=7. 1 Hz), 1. 18 (3H, d, J=6. 4Hz), 2. 46 (2H, m), 3. 1 4 (2H, m), 3. 32-3. 41 (2H, m), 4. 06 (1H, dd, J₁=9. 0Hz, J₂=2. 6Hz), 4. 13 (1H, m), 7. 91 (1H, s), 8. 08 (1H, s), 8. 14 (1H, m), 8. 98 (1H, m), 9. 12 (1H, m), 9. 67 (1H, s)

実施例4と同様にして、化合物番号32,62,64,70,82,86,87,90,91,99,103,121,129,130,131,135,136,137,141,142,144,146,147,149,150,151,152,154,155,156,157,158,159,161,162,163,164,170,171,174,175の化合物を合成した。

[実施例5] (1S, 5R, 6S) -2-[7-[1-(3-アミノプロピル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2-イル] <math>-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸(化合物番号5)

実施例4b)のコスモシール40C18-PREP(10%メタノール水)のカラムクロマトグラフィーにおいて、後から溶出する成分を分取し、表題化合物14mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 13 (3H, d, J=7. 3 Hz), 1. 21 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 78 (2H, m), 1. 9 5 (2H, m), 2. 23 (2H, m), 2. 95 (2H, m), 3. 19 (2H, m), 3. 34 (2H, m), 3. 38-3. 50 (2H, m), 4. 13-4. 21 (2H, m), 7. 82 (1H, s), 7. 97 (1H, s), 8. 25 (1H, s)

a) トリフルオロメタンスルホン酸(1S, 5R, 6S) -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(1-メチルピリジニウム-3-イル)カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

ペンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジル333mgを得た。

NMR (DMSO-d₁) δ : 1. 19 (3H, d, J=6. 4Hz), 1. 25 (3H, d, J=7. 1Hz), 3. 47 (1H, dd, J₁=6. 0Hz, J₂=3. 0Hz), 3. 79 (1H, m), 4. 06 (1H, m), 4. 38 (1H, dd, J₁=10Hz, J₂=2. 9Hz), 4. 47 (3H, s), 5. 17 (1H, d, J=5. 1Hz), 5. 42 (1H, d, J=13. 6Hz), 5. 55 (1H, d, J=13. 6Hz), 7. 76 (2H, d, J=9. 1Hz), 8. 22 (2H, d, J=9. 1Hz), 8. 32 (1H, m), 8. 56 (1H, s), 8. 67 (1H, s), 9. 16 (1H, m), 9. 47 (1H, m), 9. 78 (1H, s)

b) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー2 - [7 - (1 - メチルピリジニウム - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾールー2 - イル] - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例1b) と同様にして、トリフルオロメタンスルホン酸(1S, 5R, 6S) -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー2-[7-(1-メチルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ[<math>5, 1-b] チアゾールー2-イル] -1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル333mgより表題化合物36mgを得た。

NMR (D₁O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 08 (3H, d, J=7. 1 Hz), 1. 20 (3H, d, J=6. 3Hz), 3. 33-3. 41 (2H, m), 4. 08 (1H, dd, J₁=9. 3Hz, J₂=2. 7Hz), 4. 14 (1H, m), 4. 40 (3H, s), 7. 87 (1H, s), 8. 00 (1H, s), 8. 03 (1H, s), 8. 83 (1H, s), 9. 02 (1H, s), 9. 51 (1H, s)

実施例6と同様にして、化合物番号39,41,51,59,112,127の 化合物を合成した。

[実施例7] (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー2 - [7 - (ピリジンー4 - イル) カルボニルイミダゾ <math>[5, 1 -

b] チアゾールー2ーイル] -1ーカルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム(化合物番号7)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 4 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 <math>4 - ニトロベンジル

実施例1a) と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) -6-((1R) -1 ーヒドロキシエチル) -1 ーメチルー2ーオキソー1ーカルバペナムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジル1. 33gおよび7ー(ピリジンー4ーイル) カルボニルー2ー(トリーnープチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール2. 00gより、(1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー2ー[7ー(ピリジンー4ーイル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] -1 ーカルバペンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジル1. 23gを得た。

NMR (CDC1₃) δ : 1. 34 (3H, d, J=7. 2Hz), 1. 41 (3H, d, J=6. 3Hz), 3. 41 (1H, dd, J₁=6. 6Hz, J₂=3. 0Hz), 3. 5-3. 6 (1H, m), 4. 3-4. 4 (1H, m), 4. 40 (1H, dd, J₁=9. 6Hz, J₂=3. 0Hz), 5. 29 (1H, d, J=13. 5Hz), 5. 54 (1H, d, J=13. 5Hz), 7. 69 (2H, d, J=8. 7Hz), 8. 09 (1H, s), 8. 25 (2H, d, J=8. 7Hz), 8. 3-8. 35 (2H, m), 8. 57 (1H, s), 8. 8-8. 85 (2H, m)

b) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 4 - イル) カルボニルイミダゾ <math>[5, 1 - b] チアゾール [7 - (2 - 2 - 4)] [5 - 1 - 2 - 4] [5

実施例1b)と同様にして、(1S,5R,6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー2-[7-(ピリジン-4-イル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾールー2-イル]-1-カルバペン-2-エムー3ーカルボン酸4-ニトロペンジル290mgより表題化合物74.4mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 80ppm): 1. 16 (3H, d, J=6. 3 Hz), 1. 34 (3H, d, J=6. 3Hz), 3. 4-3. 6 (2H, m), 4. 2-4. 35 (2H, m), 7. 7-7. 8 (2H, m), 7. 96 (1H, s), 8. 11 (1H, s), 8. 5-8. 6 (2H, m)

[実施例8] (1S, 5R, 6S) -2-[7-(1-カルバモイルメチルピリジニウムー4-イル) (ヒドロキシ) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート(分子内塩)(ジアステレオマー混合物)(化合物番号8)

実施例2a)と同様にして、(1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー2-[7-(ピリジンー4-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b] チアゾールー2-イル] -1-カルバペンー2-エムー3-カルボン酸4-ニトロベンジル327mgよりヨウ化(1S, 5R, 6S) -2-[7-(1-カルバモイルメチルピリジニウムー4-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b] チアゾールー2-イル] -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1-カルバペンー2-エムー3-カルボン酸4-ニトロベンジル426mgを得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 20 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 25 (3H, d, J=7. 5Hz), 3. 4-3. 5 (1H, m), 3. 7-3. 9 (1H, m), 4. 0-4. 1 (1H, m), 4. 35-4. 4 (1H, m), 5. 42 (1H, d, J=13. 5Hz), 5. 50 (2H, s), 5. 55 (1H, d, J=13. 5Hz), 7. 7-7. 8 (3H, m), 8. 08 (1H, s), 8. 22 (2H, d, J=9. 0Hz), 8. 54 (1H, s), 8. 68 (1H, s), 8. 8-8. 9 (2H, m), 9. 1-9. 2 (2H, m) b) (1S, 5R, 6S) -2- [7-(1-カルバモイルメチルピリジニウムー

4ーイル) (ヒドロキシ) メチルイミダゾ [5,1-b] チアゾールー2ーイル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1ーカルバベンー2ーエムー3-カルボキシレート(分子内塩)(ジアステレオマー混合物)

実施例1b) と同様にして、ヨウ化(1S, 5R, 6S)-2-[7-(1-h)]ルバモイルメチルピリジニウム-4-(1) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール-2-(1) -6-((1R)-1-E) -1-E -

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80ppm): 1.1-1.25 (3H, m), 1.29 (3H, d, J=6.3Hz), 3.4-3.6 (2H, m), 4.2-4.3 (2H, m), 5.51 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.1-8.2 (2H, m), 8.75-8.85 (2H, m)

[実施例9] (1S, 5R, 6S) -2-[7-(1-カルバモイルメチルビリジニウム-4-イル) カルボニルイミダゾ[5, 1-b] チアゾールー2ーイル] <math>-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1-カルバペンー2-エム-3-カルボキシレート(分子内塩)(化合物番号9)

実施例 8 b) のコスモシール $40C_{18}$ ー PREP ($5\%\sim20\%$ メタノール水) のカラムクロマトグラフィーで後から溶出される部分を集めて、表題化合物 29.1 mgを得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 1-1. 25 (6H, m), 3. 1-3. 2 (1H, m), 3. 45-3. 6 (1H, m), 3. 9-4. 0 (1H, m), 4. 0 5-4. 15 (1H, m), 5. 05 (1H, d, J=5. 7Hz), 5. 5-5. 7 (2H, m), 7. 75 (1H, s), 8. 33 (1H, s), 8. 38 (1H, s), 8. 41 (1H, s), 8. 98 (2H, d, J=6. 6Hz), 9. 26 (2H, d, J=6. 6Hz)

[実施例10] (1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル)

- -1-メチルー2ー [7-(4-メチルチアゾールー5ーイル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾールー2ーイル]-1-カルバペンー2ーエムー3ーカルボン酸ナトリウム(化合物番号10)

- NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 18 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 23 (3H, d, J=7. 3Hz), 2. 78 (3H, s), 3. 43 (1H, dd, J₁=6. 1Hz, J₂=2. 8Hz), 3. 76 (1H, m), 4. 03 (1H, m), 4. 35 (1H, dd, J₁=10Hz, J₂=3. 0Hz), 5. 15 (1H, d, J=5. 1Hz), 5. 40 (1H, d, J=13. 9Hz), 5. 53 (1H, d, J=13. 9Hz), 7. 73 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 21 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 43 (1H, s), 8. 60 (1H, s), 9. 22 (1H, s)
- b) (1S, 5R, 6S) 6 ((1R) 1 ヒドロキシエチル) 1 メチル 2 [7 (4 メチルチアゾール 5 イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 b] チアゾール 2 イル] 1 カルバペン 2 エム 3 カルボン酸ナトリウム
- (1S, 5R, 6S) 6 ((1R) 1 ヒドロキシエチル) 1 メチル 2 [7 (4 メチルチアゾール 5 イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 -

b] チアゾールー2ーイル] ー1ーカルバベンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジル57mgより実施例1b) と同様の手法に従い、表題化合物21mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 05 (3H, d, J=7. 3 Hz), 1. 22 (3H, d, J=6. 3Hz), 2. 49 (3H, s), 3. 3 6 (1H, m), 3. 42 (1H, m), 4. 13-4. 22 (2H, m), 7. 77 (1H, s), 7. 88 (1H, s), 8. 71 (1H, s)

[実施例11] (1S,5R,6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-((2S) -ピロリジン-2-イル) カルボニルイミダ ゾ [5,1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カル ボン酸ナトリウム (化合物番号11)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - [(2S) - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 <math>4 -ニトロベンジル

実施例1a) と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) -6-((1R) -1 ーヒドロキシエチル) -1 ーメチルー2ーオキソー1ーカルバペナム-3 ーカルボン酸4ーニトロペンジル926mgおよび7ー [(2S) -1 ー(4ーニトロペンジルオキシカルボニル)ピロリジンー2ーイル]カルボニルー2ー(トリーnーブチルスタニル)イミダゾ [5, 1-b] チアゾール1.85gより、(1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1 ーヒドロキシエチル)-1 ーメチルー2ー [7ー [(2S) -1 ー(4ーニトロペンジルオキシカルボニル)ピロリジンー2ーイル]カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル]ー1ーカルバペンー2ーエム-3 ーカルボン酸4ーニトロペンジル1.40gを得た。

NMR (CDC1₃) δ : 1. 25-1. 35 (3H, m), 1. 35-1. 45 (3H, m), 1. 85-2. 5 (4H, m), 3. 35-3. 8 (4H, m), 4. 25-4. 5 (2H, m), 4. 8-5. 6 (5H, m), 7. 2-8. 3 (9H, m), 8. 50 (1H, s)

b) (1S, 5R, 6S) - 6- ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチ

ルー2ー [7ー((2S)ーピロリジンー2ーイル)カルボニルイミダゾ [5,1ーb] チアゾールー2ーイル]ー1ーカルバベンー2ーエムー3ーカルボン酸ナトリウム

実施例1b) と同様にして、(1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-[(2S) -1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロペンジル451mgより表題化合物 169mgを得た。

NMR (D₁O) δ (HOD=4. 80ppm): 1. 24 (3H, d, J=6. 9 Hz), 1. 35 (3H, d, J=6. 3Hz), 2. 5-2. 2 (3H, m), 2. 6-2. 75 (1H, m), 3. 4-3. 65 (4H, m), 4. 2-4. 4 (2H, m), 5. 05-5. 2 (1H, m), 8. 05 (1H, s), 8. 17 (1H, s)

[実施例12] (1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー2-[7-(ピリミジンー5-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2-イル] -1-カルバペンー2-エムー3-カルボン酸ナトリウム(化合物番号12)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリミジン-5 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾールー2 - イル] - 1 - カルパペンー2 - エムー3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル

NMR (CDC1₁) δ : 1. 34 (3H, d, J=7. 3Hz), 1. 41 (3H, d, J=6. 3Hz), 3. 41 (1H, dd, J=6. 4Hz, J=2. 9Hz), 3. 56 (1H, m), 4. 34 (1H, m), 4. 43 (1H, dd, J=9. 8Hz, J=2. 9Hz), 5. 30 (1H, d, J=13. 6Hz), 5. 53 (1H, d, J=13. 6Hz), 7. 69 (2H, d, J=9. 0Hz), 8. 10 (1H, d), 8. 20 (2H, d, J=9. 0Hz), 8. 58 (1H, s), 9. 37 (1H, s), 9. 81 (2H, s)

(1S, 5R, 6S) -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル -2-[7-(ピリミジン-5-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] -1-カルバペン-2-エム-3ーカルボン酸4ーニトロベンジル57.4 mgから実施例1b) とほぼ同様の方法により表題化合物を6.9 mg 得た。

NMR (DMSO-d₁) δ : 1. 11 (3H, d, J=5. 9Hz), 1. 13 (3H, d, J=6. 6Hz), 3. 24 (1H, m), 3. 56 (1H, m), 3. 92 (1H, m), 4. 15 (1H, dd, J₁=9. 8Hz, J₂=2. 9Hz), 5. 02 (1H, br s), 8. 37 (1H, s), 8. 44 (1H, s), 9. 31 (1H, s), 9. 56 (2H, s); MS (m/z) 440 (M+H)⁺

[実施例13] (1S, 5R, 6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー2ー [7-(チオフェンー2ーイル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] -1-カルバペンー2ーエムー3ーカルボン酸ナトリウム (化合物番号13)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (チオフェン - 2 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 <math>4 - ニトロベンジル

(1R, 3R, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー2 - オキソー1 - カルバペナムー3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル640 mg、7 - (チオフェンー2 - イル) カルボニルー2 - (トリーn - ブチルスタニル) イミダゾ <math>[5, 1-b] チアゾール923 mgより、実施例1a) と同様の手法に従い、 (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー2 - [7 - (チオフェンー2 - イル) カルボニルイミダゾ <math>[5, 1-b] チアゾールー2 - イル[7 - (1-1)] - 1 - カルバベンー2 - エムー3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル815 mgを得た。

NMR (DMSO-d_i) δ : 1. 18 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 23 (3H, d, J=7. 3Hz), 3. 43 (1H, dd, J₁=6. 1Hz, J₂=3 Hz), 3. 75 (1H, m), 4. 03 (1H, m), 4. 35 (1H, dd, J=10Hz, J₂=2. 9Hz), 5. 13 (1H, d, J=5. 1Hz), 5. 40 (1H, d, J=13. 9Hz), 5. 53 (1H, d, J=13. 9Hz), 7. 28 (1H, m), 7. 77 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 00 (1H, m), 8. 21 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 44 (1H, s), 8. 60 (1H, m)

 $(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (チオフェン - 2 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾールー2 - イル] - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル170 mgより実施例1b) と同様の手法に従い、表題化合物95 mgを得た。NMR (D,O) <math>\delta$ (HOD=4.65 ppm):1.01(3H,d,J=7.3 Hz),1.21(3H,d,J=6.3Hz),3.27-3.36(2H,m),4.06-4.18(2H,m),6.93(1H,m),7.60(1H,m),7.68(1H,s),7.74(1H,s),7.87(1H,m)[実施例14](1S,5R,6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [7 - [5 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダ

ゾ[5,1-b] チアゾールー2ーイル] -1-メチルー1ーカルバペンー2-エム-3-カルボン酸ナトリウム(化合物番号14)

a) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (t - ブチルジメチルシリルオキシメチル) ビリジン<math>-3 - 1ル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール-2 -1ル] -6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン<math>-2 - x - 3 -カルボン酸4 -ニトロベンジル

(1R, 3R, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - オキソー1 - カルバペナム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル509 mg、7 - [5 - (t - ブチルジメチルシリルオキシメチル) ピリジン - 3 - イル] カルボニル - 2 - (トリーn - ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール926 mg より、実施例1a) と同様の手法に従い、(1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (t - ブチルジメチルシリルオキシメチル) ピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル707 mg を得た。

NMR (CDC1₁) δ: 0. 01 (6H, s), 0. 81 (9H, s), 1. 19 (3H, d, J=7. 3Hz), 1. 27 (3H, d, J=6. 1Hz), 3. 2 6 (1H, dd, J₁=6. 6Hz, J₁=2. 9Hz), 3. 42 (1H, m), 4. 19 (1H, m), 4. 29 (1H, dd, J₁=9. 7Hz, J₁=2. 9Hz), 4. 73 (2H, s), 5. 15 (1H, d, J=13. 6Hz), 5. 39 (1H, d, J=13. 6Hz), 7. 55 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 94 (1H, s), 8. 11 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 43 (1H, s), 8. 61 (1H, m), 8. 66 (1H, m), 9. 49 (1H, m) b) (1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -2-[7-[5-(ヒドロキシメチル) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ[5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

氷冷下(1S,5R,6S)-2-[7-[5-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチル) ピリジン<math>-3-イル]カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

-2-4ル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル563mgのTHF溶液8mlに、酢酸0.092ml、1M-テトラ-n-プチルアンモニウムフルオライド/THF溶液0.799mlを加え、6時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して得られる残渣をセファデックスLH-2.0のカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=1:1)により精製し(1S,5R,6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-2-[7-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン<math>-3-イル]カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル[-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルを435mg得た。

NMR (DMSO-d₁) δ: 1. 18 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 23 (3H, d, J=7. 1Hz), 3. 45 (1H, m), 3. 77 (1H, m), 4. 03 (1H, m), 4. 36 (1H, m), 4. 64 (2H, d, J=5. 9 Hz), 5. 15 (1H, d, J=5. 1Hz), 5. 40 (1H, d, J=13. 9Hz), 5. 46 (1H, t, J=5. 9Hz), 5. 54 (1H, d, J=13. 9Hz), 7. 73 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 21 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 47 (1H, s), 8. 63 (1H, s), 8. 66 (1H, m), 8. 71 (1H, m), 9. 47 (1H, m)

c) (1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -2-[7 - [5-(ヒドロキシメチル) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 -b] チアゾールー2ーイル] -1-メチルー1-カルバペンー2-エムー3ーカルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S) -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-2-[7-[5-(ヒドロキシメチル) ピリジン-3-イル]カルボニルイミダゾ <math>[5, 1-b]チアゾールー2ーイル]-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロペンジル48mgより実施例1b)と同様の手法に従い、表題化合物15mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.65ppm): 1.06 (3H, d, J=7.0

Hz), 1. 20 (3H, d, J=6.3Hz), 3. 38 (1H, m), 3. 4
7 (1H, m), 4. 13-4. 21 (2H, m), 7. 86 (1H, s), 8.
03 (1H, s), 8. 17 (1H, s), 8. 42 (1H, s), 8. 78 (1H, s)

[実施例15] (1S,5R,6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー2-[7-(6-メチルピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾールー2-イル] -1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム(化合物番号15)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー2 - [7 - (6 - メチルピリジン<math>-3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール-2 - イル] -1 - カルパペン-2 - エム-3 - カルボン酸4 - ニトロペンジル

NMR (DMSO-d_i) δ : 1. 18 (3H, d, J=6. 4Hz), 1. 23 (3H, d, J=7. 3Hz), 2. 57 (3H, s), 3. 44 (1H, dd, J₁=6. 0Hz, J₂=2. 9Hz), 3. 76 (1H, m), 4. 03 (1H, m), 4. 35 (1H, dd, J₁=10Hz, J₂=2. 7Hz), 5. 15 (1H, d, J=5. 2Hz), 5. 40 (1H, d, J=13. 7Hz), 5. 53 (1H, d, J=13. 7Hz), 7. 44 (1H, m), 7. 73 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 20 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 45 (1H, s), 8. 61 (1H, s), 8. 63 (1H, m), 9. 48 (1H, m) b) (1S, 5R, 6S) -6- ((1R) -1- \text{P}

ルー2- [7-(6-メチルピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾールー2-イル] -1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 <math>4 -ニトロペンジル $7 5 \,$ mg より実施例 $1 \,$ b) と同様の手法に従い、表題化合物 $2 \,$ 3 mg を得た。

NMR (D₁O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 04 (3H, d, J=7. 1 Hz), 1. 21 (3H, d, J=6. 1Hz), 2. 37 (3H, s), 3. 3 7 (1H, m), 3. 45 (1H, m), 4. 14-4. 21 (2H, m), 7. 13 (1H, m), 7. 82 (1H, s), 8. 00 (1H, s), 8. 68 (1H, s)

[実施例16] (1S,5R,6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-(5-メチルチオピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号 16)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (5 - メチルチオピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾールー <math>2 - イル] - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル

NMR (CDC1₃) δ : 1. 15 (3H, d, J=7. 3Hz), 1. 22 (3H, d, J=7. 1Hz), 2. 60 (3H, s), 3. 44 (1H, m), 3. 76 (1H, m), 4. 01 (1H, m), 4. 35 (1H, dd, J₁=6. 9Hz, J₂=3. 2Hz), 5. 15 (1H, d, J=5. 2Hz), 5. 40 (1H, d, J=13. 7Hz), 5. 52 (1H, d, J=13. 7Hz), 7. 72 (2H, d, J=9. 0Hz), 8. 20 (2H, d, J=9. 0Hz), 8. 30 (1H, s), 8. 47 (1H, s), 8. 57 (1H, s), 8. 68 (1Hs,), 9. 30 (1H, s)

(1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル -2-[7-(5-メチルチオピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 -b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル93mgから実施例1b) とほぼ同様の方法により表題化合物を1 1.6mg得た。

NMR (DMSO-d₁) δ : 1. 15 (3H, d, J=7. 1Hz), 1. 18 (3H, d, J=6. 3Hz), 2. 60 (3H, s), 3. 15 (1H, m), 3. 44 (1H, m), 3. 95 (1H, m), 4. 07 (1H, dd, J₁=6. 7Hz, J₂=2. 7Hz), 5. 01 (1H, d, J=5. 4Hz), 8. 29 (1H, s), 8. 32 (1H, s), 8. 56 (1H, s), 8. 65 (1H, s), 9. 28 (1H, s); MS (m/z) 507 (M+Na+H) +

[実施例17] (1S, 5R, 6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー2-[7-(キノリン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号17)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (キノリン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ <math>[5, 1 - b] チアゾ

WO 02/42312 PCT/JP01/10252

ールー2ーイル] ー1ーカルバベンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジ ル

NMR (CDC1₃) δ : 1. 12 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 19 (3H, d, J=7. 1Hz), 3. 41 (1H, dd, J=6. 6Hz, J₂=2. 9Hz), 3. 58 (1H, m), 4. 35 (1H, m), 4. 43 (1H, dd, J=9. 6Hz, J₂=3. 0Hz), 5. 30 (1H, d, J=13. 6Hz), 5. 54 (1H, d, J=13. 6Hz), 7. 63 (1H, t, J=7. 1Hz), 7. 70 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 83 (1H, t, J=7. 2Hz), 8. 04 (1H, d, J=7. 3Hz), 8. 14 (1H, s), 8. 18 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 24 (2H, d, J=8. 9Hz), 8. 61 (1H, s), 9. 63 (1H, s) 9. 84 (1H, s)

 $(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (キノリン-3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾールー2 - イル] - 1 - カルバベンー2 - エムー3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル84mgから実施例1b) とほぼ同様の方法により表題化合物を6.5mg得た。NMR (DMSO-d₁) <math>\delta$: 1.09 (3H, d, J=7.3Hz), 1.11 (3H, d, J=6.4Hz), 3.14 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.09 (1H, dd, J=9.8Hz, J=2.9H

4) (4)

z), 5. 02 (1H, br s), 7. 71 (1H, t, J=6.8Hz), 7. 90 (1H, t, J=8.5Hz), 8. 11 (1H, d, J=9.0Hz), 8. 21 (1H, d, J=7.8Hz), 8. 31 (1H, s), 8. 37 (1H, s), 9. 47 (1H, s), 9. 73 (1H, s); MS (m/z) 511 (M+Na+H) +

[実施例18] (1S, 5R, 6S) -2-[7-(1-カルバモイルメチル-6-1)] (1S, 5R, 6S) -2-[7-(1-1)] (1S) -1-[7-(1-1)] (1S) -

a) ヨウ化(1S, 5R, 6S) -2-[7-(1-カルバモイルメチル-6-メチルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ[<math>5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル <math>112 mg、2 - ヨードアセトアミド 495 mg より、実施例 2 a) と同様の手法に従い、ヨウ化(1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1 - カルバモイルメチル - 6 - メチルピリジニウム - 3 - イル)カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 <math> 4 - ニトロベンジルの粗精製物 119 mg を得た。

b) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1 - カルバモイルメチルー6 - メチルピリジニウムー3 - イル) カルボニルイミダゾ <math>[5, 1 - b] チアゾールー2 - イル] -6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー1 - カルバペンー2 - エムー3 - カルボキシレート(分子内塩)

実施例1b)と同様にして、ヨウ化(1S,5R,6S) -2-[7-(1-カ)ルバモイルメチル-6-メチルピリジニウム-3-イル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1

ーメチルー1ーカルバペンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロペンジルの粗精製物119mgより表題化合物23mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 04 (3H, d, J=7. 1 Hz), 1. 21 (3H, d, J=6. 1Hz), 2. 68 (3H, s), 3. 2 3-3. 35 (2H, m), 4. 03 (1H, m), 4. 13 (1H, m), 5. 47 (2H, s), 7. 69 (1H, s), 7. 80-7. 84 (2H, m), 8. 84 (1H, m), 9. 34 (1H, s)

[実施例19] (1S, 5R, 6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-([3, 3] ビピリジニル-5-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号19)

7-([3, 3]] ビビリジニルー5-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b] チアゾール263mg、トリーn-ブチルスタニルクロライド0.316m1と1.0Nーリチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液1.72mlから合成例1c)とほぼ同様の方法により7-([3, 3]] ビビリジニルー5-イル)カルボニルー2-(トリーn-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b] チアゾールを合成した(本スズ化合物は不安定であるためシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行わなかった)。(1R, 3R, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー2-オキソー1-カルバペナム-3-カルボン酸4-ニトロペンジル270mgおよび7-([3, 3]] ビビリジニルー5-イル)カルボニルー2-(トリーn-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b] チアゾールから実施例1a)とほぼ同様の方法により、(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー2-[7-([3, 3]]] ビビリジニルー5-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b] チアゾール2-1ーカルバペンー2-1ーカルボン酸2-1ーカーバスン

WO 02/42312 PCT/JP01/10252

ジルを80mg得た。

NMR (CDC1;) δ : 1. 33 (3H, d, J=7. 3Hz), 1. 37 (3H, d, J=6. 3Hz), 3. 37 (1H, m), 3. 64 (1H, m), 4. 24 (1H, m), 4. 41 (1H, dd, J=9. 6Hz, J=3. 0Hz), 5. 32 (1H, d, J=13. 6Hz), 5. 53 (1H, d, J=13. 4Hz), 7. 52 (1H, m), 7. 69 (2H, t, J=8. 7Hz), 8. 06 (1H, m), 8. 15 (1H, s), 8. 24 (2H, d, J=8. 7Hz), 8. 67 (1H, m), 8. 92 (1H, s), 8. 99 (1H, s), 9. 07 (1H, s), 9. 71 (1H, s)

b) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - ([3, 3] ビピリジニル - 5 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル -2-[7-([3, 3'] ビビリジニル-5-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4 -ニトロペンジル47mgから実施例1b) とほぼ同様の方法により表題化合物を 16.7mg得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 18 (6H, d, J=7. 3Hz), 3. 23 (1H, m), 3. 57 (1H, m), 3. 97 (1H, m), 4. 15 (1H, m), 5. 06 (1H, d, J=5. 4Hz), 7. 46-7. 57 (3H, m), 7. 79 (1H, br s), 7. 82 (1H, br s), 8. 40 (1H, br s), 8. 95 (1H, br s), 9. 08 (1H, br s), 9. 49 (1H, br s); MS (m/z) 538 (M+Na+H) +

[実施例20] (1S, 5R, 6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー2-[7-(5-フェニルピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2-イル] -1-カルバペンー2-エムー3-カルボン酸ナトリウム(化合物番号20)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - EFD + FD + FD) - 1 - FD

ルー2ー [7ー(5ーフェニルピリジン-3ーイル) カルボニルイミダゾ [5, 1ーb] チアゾールー2ーイル] ー1ーカルバベンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジル

NMR (CDC1₃) δ : 1. 33 (3H, d, J=7. 3Hz), 1. 37 (3H, d, J=6. 1Hz), 3. 38 (1H, m), 3. 57 (1H, m), 4. 23 (1H, m), 4. 41 (1H, dd, J₁=9. 6Hz, J₂=2. 9Hz), 5. 34 (1H, d, J=13. 6Hz), 5. 53 (1H, d, J=13. 4Hz), 7. 45-7. 55 (3H, m), 7. 68-7. 73 (4H, m), 8. 15 (1H, s), 8. 24 (2H, d, J=9. 2Hz), 8. 55 (1H, s), 8. 97-9. 02 (2H, m), 9. 65 (1H, s)

b) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロペンジル80 mgから実施例1b) とほぼ同様の方法により表題化合物を29.7 mg得た。

NMR (DMSO-d_i) δ : 1. 16 (3H, d, J=6.8Hz), 1. 19 (3H, d, J=6.4Hz), 3. 14 (1H, dd, J=6.8Hz, J=2.

8 Hz), 3. 45 (1 H, m), 3. 96 (1 H, m), 4. 15 (1 H, dd, $J_1=9.4$ Hz, $J_2=2.4$ Hz), 5. 02 (1 H, d, $J_2=5.2$ Hz), 7. 46-7. 58 (3 H, m), 7. 79-7. 83 (2 H, m), 8. 31 (1 H, s), 8. 34 (1 H, s), 8. 94 (1 H, br s), 9. 07 (1 H, d, $J_2=2.0$ Hz), 9. 48 (1 H, d, $J_2=2.0$ Hz); MS (m/z) 53 7 (M+Na+H) +

[実施例21] (1S, 5R, 6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー2-[7-(チアゾールー5-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2-イル] -1-カルバペンー2-エムー3-カルボン酸ナトリウム(化合物番号21)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (チアゾール - 5 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 <math>4 - ニトロペンジル

NMR (DMSO-d_i) δ : 1. 18 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 23 (3H, d, J=7. 3Hz), 3. 43 (1H, dd, J_i=6. 0Hz, J_i=3. 0Hz), 3. 76 (1H, m), 4. 03 (1H, m), 4. 35 (1H, dd, J=10Hz, J_i=2. 9Hz), 5. 15 (1H, d, J=5. 1Hz), 5. 39 (1H, d, J=13. 6Hz), 5. 53 (1H, d, J=13. 6Hz), 7. 73 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 20 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 48 (1H, s), 8. 62 (1H, s), 9. 12 (1H, s), 9. 40

(1H, s)

b) (1 S, 5 R, 6 S) -6-((1 R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-(チアゾール-5-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (1 S, 5 R, 6 S) -6-((1 R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル -2-[7-(チアゾール-5-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル114mgより実施例1b) と同様の手法に従い、表題化合物47mgを得た。 NMR (DiO) δ (HOD=4.65ppm):1.06(3 H, d, J=7.3 Hz),1.22(3 H, d, J=6.3 Hz),3.37(1 H, dd, J=6.1 Hz, J=2.9 Hz),3.43(1 H, m),4.14-4.22(2 H, m),7.77(1 H, s),7.90(1 H, s),8.45(1 H, s),8.98(1 H, s)

[実施例22] (1S, 5R, 6S) -2-[7-(1, 6-ジメチルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] <math>-6-(1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバペン-2-エムー3-カルボキシレート(分子内塩) (化合物番号22)

a) トリフルオロメタンスルホン酸(1S, 5R, 6S) -2-[7-(1, 6-1)] ジメチルピリジニウム-3-(1) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール -2-(1) -6-(1R) -1-(1R) -1-

(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (6 - メチルビリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル92 mgを、氷冷下ジクロロメタン4 m1に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸メチル0.018 m1を加えた。同温度で30分撹拌した後、反応液を減圧濃縮することにより、トリフルオロメタンスルホン酸(1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1, 6 - ジメチルビリジニウム - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチ

WO 02/42312 PCT/JP01/10252

ル) -1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルを110mg得た。

68

NMR (DMSO-d_i) δ: 1. 18 (3H, d, J=6.3Hz), 1. 23 (3H, d, J=7.1Hz), 2. 86 (3H, s), 3. 45 (1H, m), 3. 77 (1H, m), 4. 03 (1H, m), 4. 34 (3H, s), 4. 38 (1H, m), 5. 15 (1H, d, J=5.1Hz), 5. 40 (1H, d, J=13.6Hz), 5. 53 (1H, d, J=13.6Hz), 7. 73 (2H, d, J=8.8Hz), 8. 20 (2H, d, J=8.8Hz), 8. 54 (1H, s), 8. 65 (1H, s), 9. 33 (1H, m), 9. 76 (1H, m) b) (1S, 5R, 6S) -2-[7-(1, 6-ジメチルビリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩)

実施例1b)と同様にして、トリフルオロメタンスルホン酸(1S, 5R, 6S) -2-[7-(1,6-ジメチルピリジニウム-3-イル)カルボニルイミダゾ[<math>5, 1-b]チアゾール-2-イル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバペン-<math>2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル110 mg 10 より表題化合物 16 mg 10 を得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 08 (3H, d, J=7. 3 Hz), 1. 20 (3H, d, J=6. 1Hz), 2. 73 (3H, s), 3. 3 0-3. 40 (2H, m), 4. 07-4. 18 (2H, m), 4. 22 (3H, s), 7. 78 (1H, s), 7. 80 (1H, s), 7. 88 (1H, s), 8. 77 (1H, m), 9. 40 (1H, m)

[実施例23] (1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -2-[7-((2S, 4R) -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル) カルボニルイミダゾ[5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸(化合物番号23)

イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] ー6ー((1 R) ー1ーヒドロキシエチル) ー1ーメチルー1ーカルパペンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジル

実施例1a)と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S)-6-((1R)-1 ーヒドロキシエチル) ー1ーメチルー2ーオキソー1ーカルバペナムー3ーカルボ ン酸4-ニトロベンジル312mgおよび7-[(2S, 4R)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシー1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン -2-イル]カルボニル-2-(トリーn-ブチルスタニル)イミダゾ「5,1b] チアゾール707mgより、(1S, 5R, 6S) - 2-「7-「(2S, 4) ルボニル)ピロリジンー2ーイル]カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール バペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロペンジル369mgを得た。 NMR (CDC1₃) δ : 0.07, 0.08 (total 6H, s each), 0.88, 0.89 (total 9H, s each), 1.25-1.35 (3H, m), 1. 35-1. 45 (3H, m), 2. 1-2. 2 (1H, m), 2. 35-2.45 (1H, m), 3. 35-3.6 (3H, m), 3. 8-3.69 (1H, m), 4.25-4.6 (3H, m), 4.8-5.6 (5H, m),7. 2-8. 3 (9H, m), 8. 48, 8. 50 (total 1H, s ea ch)

b) (1S, 5R, 6S) -2-[7-[(2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル

ン酸4-ニトロベンジル369mgのTHF10ml溶液に、酢酸0.219ml および1M-テトラーn-ブチルアンモニウムフルオライド/THF溶液1.27mlを加え、室温にて7時間攪拌した。反応液に食塩水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えてp H8.2とし、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製することにより、(1S,5R,6S)-2-[7-[(2S,4R)-4-ヒドロキシー1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エムー3-カルボン酸4-ニトロベンジル239mgを得た。

NMR (CDC1₃) δ : 1. 25-1. 35 (3H, m), 1. 35-1. 45 (3H, m), 2. 15-2. 25 (1H, m), 2. 45-2. 55 (1H, m), 3. 35-3. 9 (4H, m), 4. 3-4. 65 (3H, m), 4. 8-5. 6 (5H, m), 7. 2-8. 3 (9H, m), 8. 47, 8. 50 (total 1H, s each)

00 (1H, s), 8. 08 (1H, s)

[実施例24] (1S,5R,6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-(1-メチルキノリニウム-3-イル) カルボニルイミ ダゾ [5,1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号24)

(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - (キノリン-3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾールー2 - イル] - 1 - カルバベン-2 - エム - 3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル <math>93 mgをアセトニトリル2. 25 ml - クロロホルム 0. 75 ml に溶解し、室温にてヨウ化メチル 0. 063 mlを加え 40 で 3 日間撹拌した。反応液をジェチルエーテルに注ぎ込み粉末化させ、ろ過しN - 4級塩化化合物を得た。この化合物から実施例 1 b) とほぼ同様の方法により表題化合物を 7. 7 mg 得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 16 (3H, d, J=8. 3Hz), 1. 18 (3H, d, J=6. 4Hz), 3. 13 (1H, m), 3. 49 (1H, m), 3. 94 (1H, m), 4. 09 (1H, dd, J₁=9. 6Hz, J₂=3. 0Hz), 4. 75 (3H, s), 5. 02 (1H, d, J=5. 2Hz), 8. 13 (1H, t, J=7. 6Hz), 8. 31 (1H, s), 8. 39 (1H, m), 8. 45 (1H, s), 8. 58 (1H, d, J=9. 0Hz), 8. 71 (1H, d, J=7. 6Hz), 10. 15-10. 28 (2H, m); MS (m/z) 5 03 (M+H) +

[実施例25] (1S,5R,6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー2-[7-[5-(モルフォリンー4-イル) メチルピリジンー3 -イル] カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾールー2-イル] -1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号25)

7-(ヒドロキシ) [5-(モルフォリン-4-イル)メチルピリジン-3-イ

ル]メチルイミダゾ [5,1-b] チアゾール384mgと二酸化マンガン200 mgから合成例1b)とほぼ同様の方法により7-[5-(モルフォリンー4ーイル)メチルビリジン-3-イル]カルボニルイミダゾ [5,1-b]チアゾールを312mg得た。この化合物407mg、トリーnーブチルスタニルクロライド0.450mlと1.0Nーリチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液2.46mlから合成例1c)とほぼ同様の方法により対応するスズ体を合成した(本スズ化合物は不安定であるためシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行わなかった)。(1R,3R,5R,6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー2-オキソー1-カルバペナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル400mgおよびスズ体から実施例1a)とほぼ同様の方法により、(1S,5R,6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー2-[7-[5-(モルフォリン-4-イル)メチルビリジン-3-イル]カルボニルイミダゾ [5,1-b]チアゾールー2-イル]-1-カルバペン-2-エムー3-カルボン酸4-ニトロベンジルを250mg得た。

NMR (CDC1₃) δ : 1. 33 (3H, d, J=7. 3Hz), 1. 41 (3H, d, J=6. 1Hz), 2. 50 (4H, br s), 3. 40 (1H, dd, J=6. 6Hz, 2. 9Hz), 3. 56 (1H, m), 3. 63 (2H, s), 3. 72 (4H, t, J=4. 6Hz), 4. 33 (1H, m), 4. 43 (1H, dd, J=9. 6Hz, J₂=3. 0Hz), 5. 29 (1H, d, J=13. 6Hz), 5. 53 (1H, d, J=13. 4Hz), 7. 69 (2H, d, J=9. 0Hz), 8. 09 (1H, s), 8. 24 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 71 (1H, br s), 8. 73 (1H, br s), 9. 65 (1H, br s)

b) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー2 - [7 - [5 - (モルフォリンー4 - イル) メチルピリジンー3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾールー2 - イル] - 1 - カルバペンー2 - エムー3 - カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - [5 - (モルフォリンー4 - イル) メチルピリジン<math>-3 - イル] カル

ボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] ー1ーカルバペンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロペンジル101mgから実施例1b) とほぼ同様の方法により表題化合物を40.4mg得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 15 (3H, d, J=6.8Hz), 1. 18 (3H, d, J=6.3Hz), 2. 40 (4H, br s), 3. 14 (1H, dd, J₁=7.1Hz, J₂=2.7Hz), 3. 43 (1H, m), 3. 52 (4H, t, J=4.6Hz), 3. 54 (2H, s), 3. 94 (1H, m), 4. 08 (1H, dd, J₁=9.3Hz, J₂=2.7Hz), 5. 02 (1H, d, J=5.1Hz), 8. 30 (1H, s), 8. 33 (1H, s), 8. 58 (1H, s), 8. 67 (1H, s), 9. 48 (1H, s); MS (m/z) 560 (M+Na+H)+

[実施例26] (1S, 5R, 6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー2-[7-(1-メチルー5-フェニルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2-イル] -1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート(分子内塩)(化合物番号26)

NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 15 (3H, d, J=7. 1Hz), 1. 18 (3H, d, J=6. 3Hz), 3. 13 (1H, m), 3. 43 (1H, m), 3. 94 (1H, m), 4. 07 (1H, m), 4. 46 (3H, s), 5. 03 (1H, d, J=5. 1Hz), 7. 59-7. 68 (3H, m), 7. 94 (2H, d, J=8. 0Hz), 8. 29 (1H, br s), 8. 40 (1H, br s), 9. 57 (1H, br s), 9. 70 (2H, br s); MS (m/z) 529 (M+H) +

[実施例27] (1S, 5R, 6S) - 2-[7-(1-カルバモイルメチル-5

ーフェニルピリジニウムー3ーイル)カルボニルイミダゾ [5,1-b]チアゾールー2ーイル]ー6ー((1R)ー1ーヒドロキシエチル)ー1ーメチルー1ーカルバペンー2ーエムー3ーカルボキシレート(分子内塩)(化合物番号27)

(1S, 5R, 6S) -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル -2-[7-(5-フェニルピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] <math>-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロペンジル97mgと2-ヨードアセトアミド185mgから実施例24とほぼ 同様の方法によりN-4級塩化化合物を<math>91mg得た。この化合物から実施例1 c) とほぼ同様の方法により表題化合物を16.7mg得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 15 (3H, d, J=7.6Hz), 1. 19 (3H, d, J=6.2Hz), 3. 14 (1H, dd, J₁=7.2Hz, J₂=2.4Hz), 3. 37 (1H, m), 3. 94 (1H, m), 4. 09 (1H, dd, J₁=8.6Hz, J₂=2.7Hz), 5. 02 (1H, d, J=5.2Hz), 5. 58 (2H, s), 7. 62-7. 69 (3H, m), 7. 92 (2H, d, J=7.6Hz), 8. 31 (1H, s), 8. 40 (1H, s), 9. 57 (1H, br s), 9. 69 (1H, br s), 9. 82 (1H, br s); MS (m/z) 572 (M+H) +

[実施例28] (1S, 5R, 6S) -2-[7-[5-(2-アミノエチルチ オ) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] <math>-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1-カルバベンー2-エム-3-カルボン酸ナトリウム(化合物番号28)

a) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2 - アジドエチルチオ) ピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ <math>[5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 <math>4 -ニトロベンジル

(1R, 3R, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 -メチルー2 - オキソー1 - カルバペナムー3 - カルボン酸4 - ニトロペンジル48 5 mg、7 - [5 - (2 - アジドエチルチオ) ピリジンー3 - イル] カルボニルー2 - (トリーn - ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール857 mg

6 y

より、実施例1a)と同様の手法に従い、(1S,5R,6S)-2-[7-[5-(2-r)]] カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール-2-(r) - (1R) -1-(r) - (1R) - (1R

NMR (CDC1₃) δ : 1. 34 (3H, d, J=7. 3Hz), 1. 42 (3H, d, J=6. 4Hz), 3. 19 (2H, t, J=7. 0Hz), 3. 41 (1H, dd, J₁=6. 0Hz, J₂=3. 0Hz), 3. 52-3. 60 (3H, m), 4. 33 (1H, m), 4. 43 (1H, dd, J₁=9. 7Hz, J₂=2. 9Hz), 5. 30 (1H, d, J=13. 6Hz), 5. 54 (1H, d, J=13. 6Hz), 7. 69 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 09 (1H, s), 8. 25 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 56 (1H, s), 8. 78 (1H, m), 8. 90 (1H, m), 9. 56 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2 - アミノエチルチオ) ビリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ <math>[5, 1 - b] チアゾールー $2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー 1 - カルバペンー <math>2 - \pi$ ムー 3 - カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S) -2-[7-[5-(2-アジドエチルチオ)ピリジン-3-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-(1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル128mgより実施例1b)と同様の手法に従い、表題化合物40mgを得た。

NMR (D₁O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 01 (3H, d, J=7. 0 Hz), 1. 19 (3H, d, J=6. 4Hz), 3. 18 (4H, m), 3. 3 0-3. 37 (2H, m), 4. 06-4. 16 (2H, m), 7. 67 (1H, s), 7. 80 (1H, s), 8. 04 (1H, s), 8. 21 (1H, s), 8. 50 (1H, s)

[実施例29] (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ ピロリジン - 2 - イル) カルボニルイミダゾ <math>[5, 1 - b] チアゾール - 2 - イ

ル] -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸(化合物番号29)

実施例と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸4ーニトロベンジル157mgおよび7-[(2S, 4S) -4-アジド-1-(4ーニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニル-2-(トリーn-ブチルスタニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール321mgより、(1S, 5R, 6S) -2-[7-[(2S, 4S) -4-アジド-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R) -1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルの粗精製物261mgを得た。

b) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - ((2S, 4S) - 4 - P = 7)] - 2 - 7 - 2 - 7 - 2 - 7 - 3 - 7 - 4 - P = 7 - 2 - 7 - 4 - P = 7 - 4 - P = 7 - 6 - 7 - 1 - 2 - 1 - 2 - 2 - 4 - 1 - 2 - 4 - 3 - 4 -

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 11 (3H, d, J=7. 1 Hz), 1. 21 (3H, d, J=6. 4Hz), 2. 13 (1H, m), 2. 9

7 (1H, m), 3. 31 (1H, m), 3. 40 (2H, m), 3. 60 (1H, m), 4. 07 (1H, m), 4. 17 (2H, m), 4. 92 (1H, m), 7. 89 (1H, s), 8. 06 (1H, s)

[実施例30] (1S, 5R, 6S) -2-[7-[5-(2-アミノエタンスルホニル) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] <math>-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム(化合物番号30)

a) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2 - アジドエタンスルホニル) ピリジン<math>-3 - 4ル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール-2 - 4ル] -6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル<math>-1 - 4ルバペン-2 - 4ム-3 - 4ルボン酸4 - 4 - 4トロベンジル

NMR (CDC1₃) δ : 1. 33 (3H, d, J=7. 3Hz), 1. 38 (3H, d, J=6. 3Hz), 3. 56 (2H, t, J=5. 5Hz), 3. 59 (1H, m), 3. 81-3. 89 (3H, m), 4. 23 (1H, m), 4. 42 (1H, dd, J=9. 7Hz, J₂=2. 9Hz), 5. 32 (1H, d, J=13. 6Hz), 5. 53 (1H, d, J=13. 6Hz), 7. 69 (2H, d, J=9. 0), 8. 14 (1H, s), 8. 24 (2H, d, J=9. 0Hz), 8. 52

(1H, s), 9. 27 (1H, m), 9. 44 (1H, m), 9. 92 (1H, m)

- b) (1S, 5R, 6S) 2 [7 [5 (2 アミノエタンスルホニル) ピリジン<math>-3 4ル] カルボニルイミダゾ [5, 1 b] チアゾール-2 4ル] -6 ((1R) 1 ヒドロキシエチル) 1 メチル<math>-1 -カルボン酸ナトリウム
- (1S, 5R, 6S) 2 [7 [5 (2 アジドエタンスルホニル) ピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ <math>[5, 1-b] チアゾールー2ーイル] 6 ((1R) 1 ヒドロキシエチル) 1 メチルー1 カルバベンー2 エム 3 カルボン酸4 ニトロベンジル69 mgより実施例1b) と同様の手法に従い、表題化合物10 mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 10 (3H, d, J=7. 3 Hz), 1. 21 (3H, d, J=6. 3Hz), 3. 38-3. 50 (4H, m), 3. 83 (2H, t, J=7. 0Hz), 4. 13-4. 22 (2H, m), 7. 88 (1H, s), 8. 03 (1H, s), 8. 83 (1H, m), 9. 04 (1H, m), 9. 26 (1H, m)

[実施例31] (1S, 5R, 6S) -2-[7-[5-(2-アミノエチルチオ)-1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート(分子内塩、塩酸塩) (化合物番号31)

- a) ヨウ化(1S, 5R, 6S) -2-[7-[5-(2-Pジドエチルチオ)-1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル] カルボニルイミダゾ [<math>5, 1-b] チアゾールー2-イル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸<math>4-ニトロベンジル
- (1S, 5R, 6S) 2 [7 [5 (2 アジドエチルチオ) ピリジンー3 イル] カルボニルイミダゾ <math>[5, 1 b] チアゾールー2 4ル] 6 ((1R) 1 ヒドロキシエチル) 1 メチルー1 カルバペンー2 エムー3 カルボン酸4 ニトロベンジル<math>114mg、2 3 ドアセトアミド<math>312m

gより、実施例2a)と同様の手法に従い、ヨウ化(1S, 5R, 6S) -2 - [7-[5-(2-アジドエチルチオ)-1-カルバモイルメチルピリジニウムー3-イル]カルボニルイミダゾ <math>[5, 1-b] チアゾールー2 - 2

NMR (DMSO-d₈) δ : 1. 19 (3H, d, J=6. 1Hz), 1. 24 (3H, d, J=7. 3Hz), 3. 46 (1H, dd, J₁=6. 0Hz, J₁=2. 9Hz), 3. 51 (2H, t, J=6. 4Hz), 3. 73 (2H, t, J=6. 4Hz), 3. 78 (1H, m), 4. 04 (1H, m), 4. 37 (1H, dd, J=10. 0Hz, J₁=2. 9Hz), 5. 16 (1H, d, J=5. 1Hz), 5. 41 (1H, d, J=13. 6Hz), 5. 48 (2H, s), 5. 54 (1H, d, J=13. 6Hz), 7. 71-7. 77 (3H, m), 8. 04 (1H, br s), 8. 21 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 55 (1H, s), 8. 68 (1H, s), 9. 21 (1H, m), 9. 46 (1H, m), 9. 51 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2 - アミノエチルチオ) - 1 - カルバモイルメチルピリジニウム<math>-3 - 4ル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール-2 - 4ル] -6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー1 - カルバペン<math>-2 - 4 - カルボキシレート (分子内塩、塩酸塩)

ヨウ化(1S, 5R, 6S) -2-[7-[5-(2-r)]ドエチルチオ) -1 - カルバモイルメチルピリジニウム-3 - イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2 - イル[-6-((1R)-1-E)] -1 - ドロキシエチル) -1 - メチル-1 - カルバベン-2 - エム-3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル 1 4 0 mg より、実施例 4 b)と同様の手法に従い、表題化合物 1 3 mg を得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 08 (3H, d, J=7. 1 Hz), 1. 19 (3H, d, J=6. 1Hz), 3. 29 (2H, d, J=6. 5Hz), 3. 33-3. 55 (4H, m), 4. 05 (1H, m), 4. 13 (1H, m), 5. 49 (2H, s), 7. 86 (1H, s), 7. 97 (1H, s), 8. 84 (1H, s), 9. 11 (1H, s), 9. 30 (1H, s)

[実施例32] (1S, 5R, 6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -2- [7-(イソキノリン-4-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] -1-メチルー1ーカルバベンー2ーエムー3ーカルボン酸ナトリウム (化合物番号34)

実施例1とほぼ同様の方法により(1R、3R、5R、6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-オキソー1-カルバペナムー3-カルボン酸4-ニトロベンジル324mgおよび7-(イソキノリンー4ーイル)カルボニルー2-(トリーn-ブチルスタニル)イミダゾ[5、1-b]チアゾール358mgより(1S、5R、6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-2-[7-(イソキノリンー4-イル)カルボニルイミダゾ[5、1-b]チアゾールー2-イル]-1-メチルー1-カルバベンー2-エムー3ーカルボン酸4-ニトロベンジルを合成し、この化合物72.8mgから表題化合物22.3mgを合成した。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 09 (3H, d, J=7. 0Hz), 1. 12 (3H, d, J=6. 1Hz), 3. 07 (1H, dd, J₁=6. 8Hz, J₂=2. 7Hz), 3. 36 (1H, m), 3. 87 (1H, m), 4. 01 (1H, dd, J₁=9. 3Hz, J₂=2. 4Hz), 4. 95 (1H, d, J=5. 1Hz), 7. 68 (1H, t, J=7. 8Hz), 7. 76 (1H, m), 8. 16 -8. 19 (3H, m), 8. 21 (1H, s), 8. 96 (1H, s), 9. 3 9 (1H, s)

[実施例33] (1S,5R,6S) -2-[7-(1-カルバモイルメチルジヒドロイソキノリンー4-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾールー2 <math>-イル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号35)

実施例 2 とほぼ同様の方法により(1 S, 5 R, 6 S) -6 - ((1 R) -1 - ヒドロキシエチル) -2 - [7 - (1 C) - (1 C) カルボニルイミダゾ [5, 1 - 1 B] チアゾールー2 - 1 -

WO 02/42312 PCT/JP01/10252

NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 07 (3H, d, J=7. 1Hz), 1. 11 (3H, d, J=6. 1Hz), 3. 07 (1H, m), 3. 31 (1H, m), 3. 86 (1H, m), 4. 02 (1H, m), 4. 94 (1H, d, J=5. 4 Hz), 5. 51 (2H, s), 6. 96 (1H, m), 6. 98 (1H, m), 7. 22 (1H, s), 7. 56 (1H, s), 8. 06-8. 23 (3H, m), 8. 51 (1H, d, J=8. 3Hz), 9. 11 (1H, s)

実施例 2とほぼ同様の方法により(1 S, 5 R, 6 S) -6 - ((1 R) -1 - ヒドロキシエチル)-1 - メチルー2 - [7 - (5 - メチルチオピリジン-3 - イル)カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール-2 - 1

NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 09 (3H, d, J=7. 0), 1. 11 (3H, d, J=6. 1Hz), 2. 67 (3H, s), 3. 08 (1H, m), 3. 35 (1H, m), 3. 87 (1H, m), 4. 01 (1H, dd, J₁=9. 5Hz, J₂=2. 7Hz), 4. 96 (1H, d, J=5. 1Hz), 5. 43 (2H, s), 7. 67 (1H, br s), 8. 03 (1H, br s), 8. 23 (1H, s), 8. 31 (1H, s), 8. 99 (1H, br s), 9. 30 (1H, br s), 9. 41 (1H, br s)

[実施例35] (1S, 5R, 6S) -2-[7-[1-((2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジニウム-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1 -メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート(分子内塩、塩酸塩) (化合物番号48)

a) トリフルオロメタンスルホン酸(1S, 5R, 6S) -2-[7-[1-(2R)-3-Pジド-2-トリエチルシリルオキシプロピル)ピリジニウムー

WO 02/42312 PCT/JP01/10252

3-7ル]カルボニルイミダゾ [5,1-b]チアゾールー2-7ル] -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー1-カルバペンー2-エムー 3-カルボン酸4-ニトロベンジル

実施例4a)と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) -6 - ((1 R) -1 - L ドロキシエチル)-1 - メチル-2 - [7 - (ピリジン-3 - イル)カルボニルイミダゾ[5, 1 - b] チアゾール-2 - イル] -1 - カルバベン-2 - エム-3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル255 mg, (2 R) -3 - アジド-2 - トリエチルシリルオキシプロパノールよりトリフルオロメタンスルホン酸(1 S, 5 R, 6 S) -2 - [7 - [1 - ((2 R) -3 - アジド-2 - トリエチルシリルオキシプロビル)ビリジニウム-3 - イル] カルボニルイミダゾ[5, 1 - b] チアゾール-2 - イル] -6 - ((1 R) -1 - L ドロキシエチル)-1 - メチル-1 - カルバベン-2 - エム-3 - カルボン酸4 - ニトロベンジルの粗精製物398 mg を得た。

トリフルオロメタンスルホン酸(1S, 5R, 6S) -2-[7-[1-((2R)-3-r)] -2-[7-[1-((1R)-3-r)] -2-[7-[1-(1R)-3-r]] -2-[7-[1

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 04 (3H, d, J=7. 3 Hz), 1. 18 (3H, d, J=6. 4Hz), 3. 08 (1H, m), 3. 2 3-3. 39 (3H, m), 4. 02 (1H, dd, J₁=9. 0Hz, J₂=2. 4 Hz), 4. 13 (1H, m), 4. 43 (1H, m), 4. 55 (1H, m),

4. 94 (1H, m), 7. 77 (1H, s), 7. 90 (1H, s), 8. 08 (1H, m), 8. 89 (1H, m), 9. 18 (1H, m), 9. 58 (1H, s)

[実施例36] (1S,5R,6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー2-[7-(ピペリジンー4-イル) カルボニルイミダゾ[5,1-b] チアゾールー2-イル] -1-カルバペンー2-エムー3-カルボン酸ナトリウム(化合物番号53)

実施例1a) と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) -6-((1R) -1 -ヒドロキシエチル) -1ーメチル-2ーオキソ-1ーカルバペナム-3ーカルボン酸4ーニトロベンジル938mgおよび7-[1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4ーイル] カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル) イミダゾ[5, 1-b] チアゾール1.91gより、(1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-[1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] カルボニルイミダゾ[5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル1.16gを得た。

NMR (CDC1₃) δ : 1. 30 (3H, d, J=7. 2Hz), 1. 40 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 7-2. 1 (4H, m), 3. 0-3. 2 (2H, m), 3. 35-3. 4 (1H, m), 3. 4-3. 6 (1H, m), 3. 6-3. 7 (1H, m), 4. 2-4. 4 (3H, m), 4. 41 (1H, dd, J₁=9. 9Hz, J₂=2. 7Hz), 5. 24 (2H, s), 5. 27 (1H, d, J=1 3. 5Hz), 5. 52 (1H, d, J=13. 5Hz), 7. 52 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 67 (2H, d, J=9. 0Hz), 8. 01 (1H, s), 8. 2-8. 3 (4H, m), 8. 51 (1H, s)

WO 02/42312 PCT/JP01/10252

ルー2- [7-(ピペリジン-4-イル)カルボニルイミダゾ [5,1-b]チア ゾール-2-イル]-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 80ppm): 1. 21 (3H, d, J=6. 9 Hz), 1. 33 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 8-2. 0 (2H, m), 2. 05-2. 2 (2H, m), 3. 1-3. 25 (2H, m), 3. 25-3. 6 (5H, m), 4. 2-4. 35 (2H, m), 7. 92 (1H, s), 8. 0 2 (1H, s)

[実施例37] (1S, 5R, 6S) -2-[7-[5-(2-アミノエチル) チオー1ーカルボキシルメチルピリジニウムー3ーイル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] <math>-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1ーメチルー1ーカルバペンー2ーエムー3ーカルボキシレート(分子内塩)(化合物番号54)

実施例4a)で用いた3-アジド-1-プロパノールおよび(1S,5R,6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルをそれぞれヒドロキシ酢酸4-ニトロベンジル63mg、(1S,5R,6S)-2-[7-[5-(2-アジドエチル)チオービリジン-3-イル]カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル168mgに換えた以外は実施例4a)、4b)と同様な方法により表題化合物12mgを得た。

NMR (D₁O) δ (HOD=4.65ppm): 1.07 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.19 (3H, d, J=6.6Hz), 3.25-3.37 (4H,

m), 3. 45 (2H, m), 4. 04 (1H, dd, $J_1=9$. 4Hz, $J_2=2$. 3Hz), 4. 13 (1H, m), 5. 18 (2H, m), 7. 80 (1H, s), 7. 85 (1H, s), 8. 76 (1H, s), 8. 97 (1H, s), 9. 19 (1H, s)

[実施例38] (5R,6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -2- [7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール-2 -イル] -1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号58)

a) (5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [7 - (ピリジン<math>-3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール-2 - イル] -1 - カルバペン-2 - エム-3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル

NMR (CDC1;) δ : 1. 41 (3H, d, J=6. 3Hz), 3. 34-3. 46 (3H, m), 4. 29-4. 43 (2H, m), 5. 34 (1H, d, J=13. 6Hz), 5. 57 (1H, d, J=13. 6Hz), 7. 45 (1H, m), 7. 72 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 09 (1H, s), 8. 26 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 51 (1H, s), 8. 72-8. 85 (2H, m), 8. 75-8. 85 (1H, m), 9. 72 (1H, m)

b) (5R,6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ <math>[5,1-b]チアゾールー2ーイル]-1-カルバベンー2ーエムー3ーカルボン酸ナトリウム

実施例1b)と同様にして、(5R,6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ [5,1-

b] チアゾールー2ーイル] -1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロペンジル89mgより表題化合物50mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 16 (3H, d, J=6. 3 Hz), 2. 95 (2H, m), 3. 24 (1H, m), 4. 01 (1H, m), 4. 09 (1H, m), 7. 24 (1H, m), 7. 54 (1H, s), 7. 84 (1H, s), 8. 13 (1H, m), 8. 36 (1H, m), 8. 77 (1H, m)

[実施例39] (5R,6S) -2-[7-(1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾールー2-イル] <math>-6-(1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート(分子内塩) (化合物番号60)

実施例2a)で用いた(1 S, 5 R, 6 S) -6 - ((1 R) -1 - 1

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 15 (3H, d, J=6. 4 Hz), 2. 99 (2H, m), 3. 28 (1H, m), 3. 97 (1H, m), 4. 09 (1H, m), 5. 50 (2H, m), 7. 58 (1H, s), 7. 91 (1H, s), 8. 03 (1H, m), 8. 78 (1H, m), 9. 06 (1H, m), 9. 51 (1H, s)

[実施例40] (1S,5R,6S) -2-[7-(1-カルボキシルメチルピリジニウム-3-イル)[5,1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート(分子内塩)(化合物番号63)

実施例4a),4b)と同様にして、(1S,5R,6S)-6-((1R)-

1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー2-[7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾールー2ーイル] -1-カルバペンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジル185mg,ヒドロキシ酢酸4ーニトロベンジル95mgより表題化合物25mgを得た。

NMR (D₁O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 13 (3H, d, J=7. 3 Hz), 1. 20 (3H, d, J=6. 3Hz), 3. 40 (1H, m), 3. 4 9 (1H, m), 4. 12-4. 22 (2H, m), 5. 24 (2H, s), 8. 00 (1H, s), 8. 09 (1H, m), 8. 14 (1H, s), 8. 82 (1 H, m), 9. 10 (1H, m), 9. 52 (1H, s)

[実施例41] (1S,5R,6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-(ピロリジン-1-イル) アセチルイミダゾ [5,1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号67)

NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 19 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 23 (3H, d, J=7. 2Hz), 3. 4-3. 45 (1H, m), 3. 7-3. 8 (1H, m), 3. 95-4. 1 (1H, m), 4. 3-4. 4 (1H, m), 4. 92 (2H, s), 5. 39 (1H, d, J=13. 8Hz), 5. 52 (1H, d, J=13. 8Hz), 7. 74 (2H, d, J=9. 0Hz), 8. 21 (2H, d, J=9. 0Hz), 8. 38 (1H, s), 8. 60 (1H, s)

WO 02/42312

NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 15-1. 25 (6 H, m), 1. 7-1. 8 (4 H, m), 2. 6-2. 75 (4 H, m), 3. 4-3. 45 (1 H, m), 3. 7-3. 8 (1 H, m), 3. 85-4. 1 (2 H, m), 4. 3-4. 4 (1 H, m), 5. 39 (1 H, d, J=13. 8 Hz), 5. 52 (1 H, d, J=13. 8 Hz), 7. 72 (2 H, d, J=8. 7 Hz), 8. 21 (2 H, d, J=8. 7 Hz), 8. 32 (1 H, s), 8. 54 (1 H, s)

実施例1b)と同様にして、(1S,5R,6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー2-[7-(ピロリジン-1-イル)アセチルイミダゾ[5,1-b]チアゾールー2-イル]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル200mgより表題化合物41.7mgを得た。

NMR (D₁O) δ (HOD=4.80ppm): 1.23 (3H, d, J=6.9 Hz), 1. 35 (3H, d, J=6. 3Hz), 2. 1-2. 2 (4H, m), 3. 4-3.7 (6H, m), 4.25-4.4 (2H, m), 4.7-4.8(2H, m), 7. 93 (1H, s), 8. 14 (1H, s)

実施例41と同様にして、化合物番号55,61,72,93,95,111, 113の化合物を合成した。

[実施例42] (1S, 5R, 6S) -2-[7-[5-(2-アミノエチル)チオメチルーピリジンー3ーイル]カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾールー $2-7\mu$] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1ーカルバペンー2-エムー3ーカルボン酸ナトリウム(化合物番号68)

a) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2 - P) + x + P)]ピリジン-3-イル]カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1-カルバペンー2-エムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジル

実施例1a)と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S)-6-((1R)-1 ーヒドロキシエチル)ー1ーメチルー2ーオキソー1ーカルバペナムー3ーカルボ ン酸4-ニトロベンジル461mgおよび [7-[5-(2-アジドエチル)チオ メチルーピリジンー3ーイル]カルボニルー2ー(トリーnーブチルスタニル)イ ミダゾ[5,1-b] チアゾール856mgより、(1S,5R,6S)-2-[7-[5-(2-アジドエチル)チオメチルーピリジン-3-イル]カルボニル イミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] ー6ー((1R) ー1ーヒドロキ シエチル) -1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロ ベンジル457mgを得た。

NMR (CDC1₃) δ : 1. 34 (3H, d, J=7. 3Hz), 1. 41 (3H, d, J=6.3Hz), 2.62 (2H, t, J=6.7Hz), 3.41 (1H, dd, $J_1=6.6Hz$, $J_2=3.0Hz$), 3.48 (2H, t, J=6.7Hz), 3. 57 (1H, m), 3. 88 (2H, s), 4. 34 (1H, m), 4. 43 (1H, dd, $J_1=9.7Hz$, $J_2=2.9Hz$), 5.30 (1H, d, $J_2=2.9Hz$) = 13.7 Hz), 5.54 (1H, d, J=13.7 Hz), 7.69 (2H, J=13.7 Hz)

WO 02/42312

d, J=9.0Hz), 8.10 (1H, s), 8.25 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.58 (1H, s), 8.74 (1H, m), 8.81 (1H, m), 9.63 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [5 - (2 - アミノエチル) チオメチルーピリジン<math>-3 - 4ル] カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール-2 - 4ル] -6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル<math>-1 - 4ルバベン-2 - 4エム-3 - 4ルボン酸ナトリウム

実施例1b) と同様にして、(1S,5R,6S) -2-[7-[5-(2-r)]ジドエチル)チオメチルーピリジン-3-(2-r) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール-2-(2-r) [5-(2-r)] [5-(2

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 65ppm): 0. 99 (3H, d, J=7. 1 Hz), 1. 18 (3H, d, J=6. 1Hz), 2. 67 (2H, t, J=6. 7Hz), 3. 10 (2H, t, J=6. 7Hz), 3. 28-3. 35 (2H, m), 3. 62 (2H, s), 4. 05-4. 16 (2H, m), 7. 67 (1H, s), 7. 81 (1H, s), 8. 03 (1H, s), 8. 22 (1H, s), 8. 49 (1H, s)

[実施例43] (1S, 5R, 6S) -2-[7-[5-(2-アミノエチル) チオメチルー1ーカルボキシメチルピリジニウムー3ーイル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1ーカルバペンー2ーエムー3ーカルボキシレート(分子内塩)(化合物番号69)

実施例4a),4b)と同様にして、(1S,5R,6S)-2-[7-[5-(2-アジドエチル)チオメチルーピリジン-3-イル]カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾールー2ーイル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1ーメチルー1ーカルバペン-2-エム-3ーカルボン酸4ーニトロペンジル105mg,ヒドロキシ酢酸4ーニトロペンジル45mgより表題化合物9mgを得た。NMR(D:O) δ (HOD=4.65ppm):1.10(3H,d,J=6.8

Hz), 1. 18 (3H, d, J=6. 3Hz), 2. 72 (2H, t, J=6. 8Hz), 3. 09 (2H, t, J=6. 8Hz), 3. 36-3. 49 (2H, m), 3. 99 (2H, s), 4. 10-4. 17 (2H, m), 5. 19 (2H, s), 7. 95 (1H, s), 8. 08 (1H, s), 8. 87 (1H, s), 9. 11 (1H, s), 9. 38 (1H, s)

[実施例44] (1S,5R,6S) -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-[5-(ピペラジン-1-イル) メチルピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール-2-イル] <math>-1-カルバペ 2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号80)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [7 - [5 - [4 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] メチルピリジン - 3 - イル] カルボニルイミダゾ <math>[5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル

実施例1a) と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) -6-((1R) -1 -ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-オキソ-1-カルバベナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル337mgおよび7-[5-[4-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] メチルピリジン-3-イル] カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル) イミダゾ[5, 1-b] チアゾール780mgより、(1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-[5-[4-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピベラジン-1-イル] メチルピリジン-3-イル] カルボニルイミダゾ[5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル172mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1. 34 (3H, d, J=7. 1Hz), 1. 41 (3H, d, J=6. 3Hz), 2. 45 (4H, m), 3. 41 (1H, dd, J₁=6. 3Hz, J₂=2. 9Hz), 3. 54 (5H, m), 3. 66 (2H, s), 4. 33 (1H, m), 4. 44 (1H, dd, J₁=9. 7Hz, J₂=2. 9Hz), 5. 23 (2H, s), 5. 30 (1H, d, J=13. 3Hz), 5. 54 (1

H, d, J=13. 3Hz), 7. 50 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 69 (2H, d, J=8. 9Hz), 8. 09 (1H, s), 8. 22 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 25 (2H, d, J=8. 9Hz), 8. 57 (1H, s), 8. 69 (1H, dd, J=2. 1Hz, J=2. 0Hz), 8. 74 (1H, d, J=2. 1Hz), 9. 67 (1H, d, J=2. 0Hz)

実施例1b) と同様にして、(1S, 5R, 6S) -6-((1R)-1-E) ロキシエチル) -1-Xチル-2-[7-[5-[4-(4-1)-1]] ンカルボニル) ピペラジン-1-1 メチルビリジン-3-1 カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-1 カルボン酸 4-1 トロベンジル 172 mg 172 by 表題化合物 172 mg 172 mg 172 by 表題化合物 172 mg 172 mg

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 03 (3H, d, J=7. 1 Hz), 1. 18 (3H, d, J=6. 1Hz), 2. 66 (4H, m), 3. 1 5 (4H, m), 3. 33-3. 43 (2H, m), 3. 56 (2H, s), 4. 09-4. 16 (2H, m), 7. 77 (1H, s), 7. 89 (1H, s), 8. 12 (1H, m), 8, 30 (1H, m), 8. 66 (1H, m)

[実施例45] (1S,5R,6S) -2-[7-[5-(2-アミノエチル)チ オメチル-1-カルバモイルメチルビリジニウム-3-イル] カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール-2-イル] -6-((1R) -1-ヒドロキシエチ ル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート(分子内塩、 塩酸塩)(化合物番号81)

実施例2a),2b)と同様にして、(1S,5R,6S)-2-[7-[5-(2-アジドエチル)チオメチルーピリジン-3-イル]カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾールー2ーイル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1ーメチルー1ーカルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル114mgより表題化合物9mgを得た。

WO 02/42312 PCT/JP01/10252

93

NMR (D₁O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 10 (3H, d, J=7. 3 Hz), 1. 18 (3H, d, J=6. 4Hz), 2. 72 (2H, t, J=6. 6Hz), 3. 11 (2H, t, J=6. 6Hz), 3. 37 (1H, m), 3. 45 (1H, m), 4. 01 (2H, s), 4. 10-4. 15 (2H, m), 5. 51 (2H, s), 7. 98 (1H, s), 8. 11 (1H, s), 8. 93 (1H, s), 9. 19 (1H, s), 9. 46 (1H, s)

実施例1とほぼ同様の方法により(1R,3R,5R,6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー2ーオキソー1ーカルバベナムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジル2.52gおよび7ー[3ー(チオモルホリンー4ーイル)プロピオニル]ー2ー(トリーnープチルスタニル)イミダゾ[5,1-b]チアゾール2.30gより(1S,5R,6S)ー6ー((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー2ー[7ー[3ー(チオモルホリンー4ーイル)プロピオニル]イミダゾ[5,1-b]チアゾールー2ーイル]ー1ーカルバベンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジルを合成した。この化合物をmCPBA処理した後、エチルピベラジン処理を行い(1S,5R,6S)-2-[7-[3-(4-エチルピベラジンー1ーイル)プロピオニル]イミダゾ[5,1-b]チアゾールー2ーイル]ー6ー((1R)-1ーヒドロキシエチル)-1ーメチルー1ーカルバベンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジルを合成した。この化合物164.9mgから表題化合物33.4mgを合成した。この化合物164.9mgから表題化合物33.4mgを合成した。

NMR (DMSO-d₆) δ : 0. 99 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 07 (3H, d, J=7. 3Hz), 1. 10 (3H, d, J=6. 3Hz), 2. 4 3-2. 60 (8H, m), 2. 68 (4H, br s), 2. 96 (2H, m), 3. 00 (1H, m), 3. 39 (1H, m), 3. 85 (1H, m), 4. 02 (1H, m), 4. 97 (1H, d, J=5. 4Hz), 8. 08 (1H, s),

8. 15 (1H, s)

実施例46と同様にして、化合物番号46,85の化合物を合成した。

[実施例47] (1S, 5R, 6S) -2-[7-[5-(3-アミノプロビル)
 チオー1ーカルバモイルメチルピリジニウムー3ーイル] カルボニルイミダゾ[5, 1-b] チアゾールー2ーイル] -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1
 ーメチルー1ーカルバペンー2ーエムー3ーカルボキシレート(分子内塩、塩酸塩)(化合物番号92)

実施例2a),2b) と同様にして、(1S,5R,6S) -2-[7-[5-(3-r)] プロピル) チオーピリジン-3-(7) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール-2-(7) -6-((1R)-1-r) アゾール-2-(7) -1-r メチル-1-(7) -

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 09 (3H, d, J=7. 3 Hz), 1. 17 (3H, d, J=6. 4Hz), 2. 00 (2H, m), 3. 0 7 (2H, t, J=7. 7Hz), 3. 22 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 35-3. 47 (2H, m), 4. 07-4. 17 (2H, m), 5. 46 (2H, s), 7. 94 (1H, s), 8. 07 (1H, s), 8. 75 (1H, s), 9. 01 (1H, s), 9. 28 (1H, s)

[実施例48] (1S,5R,6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[5-フェニル-7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム(化合物番号94)

実施例1とほぼ同様の方法により(1R,3R,5R,6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル480mgおよび5-フェニル-7-(ピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリーn-ブチルスタニル)イミダゾ [5,1-b]チアゾール417mgより(1S,5R,6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[5-フェニル-7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ [5,1-b]チアゾール-2-1000円のフェニル-1-1000円のフェニル -1-1000円のフェニル -1-1000円のフェニーカル -1-1000円のフェニル -1-1000円のフェニーカル -1-1000円のフェニーカル -1-1000円のフェニル -1-1000円のフェニーカル -1-1000円のフェーカル -1-1000円の

ムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジルを合成し、この化合物97.0mgから表題化合物48.0mgを合成した。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 07 (3H, d, J=7. 1Hz), 1. 11 (3H, d, J=6. 1Hz), 3. 09 (1H, m), 3. 63 (1H, m), 3. 91 (1H, m), 4. 03 (1H, m), 4. 96 (1H, d, J=5. 6 Hz), 7. 45 (1H, m), 7. 52-7. 55 (3H, m), 7. 96 (2H, d, J=8. 6Hz), 8. 40 (1H, s), 8. 72 (1H, s), 8. 73 (1H, s), 9. 59 (1H, s)

[実施例49] (1S,5R,6S) -2-[5-000-7-(ピリジン-3-4ル)) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾールー2ーイル] -6-((1R)-1-E) アンエチル) -1-E アンエチル) -1-E アンエチル) -1-E アンエチル (化合物番号100)

実施例1a)と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー2ーオキソー1ーカルバベナムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジル474mgおよび5ークロロー7-(ピリジンー3ーイル)カルボニルー2-(トリーnープチルスタニル)イミダゾ[5, 1ーb]チアゾール730mgより、(1S, 5R, 6S) -2-[5ークロロー7ー(ピリジンー3ーイル)カルボニルイミダゾ[5, 1ーb]チアゾールー2ーイル]-6-((1R)-1ーヒドロキシエチル)-1ーメチルー1ーカルバベンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジル712mgを得た。
NMR(CDC1,) る:1.35(3H, d, J=7.3Hz), 1.41(3H, d, J=6.3Hz), 3.42(1H, dd, J=6.6Hz, J=3.0Hz), 3.57(1H, m), 4.34(1H, m), 4.43(1H, dd, J=9.7Hz, J=2.7Hz), 5.31(1H, d, J=13.4Hz), 5.56(1H, d, J=13.4Hz), 7.46(1H, m), 7.69(2H,

96

d, J=8.7Hz), 8.25 (2H, d, J=8.7Hz), 8.34 (1H, s), 8.77-8.84 (2H, m), 9.68 (1H, m)

実施例1b) と同様にして、(1S,5R,6S) -2-[5-クロロ-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾールー2ーイル] <math>-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー1-カルバペンー2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル91mgより表題化合物49mgを得た。

NMR (D₁O) δ (HOD=4.65ppm): 0.97 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.19 (3H, d, J=6.4Hz), 3.26-3.37 (2H, m), 4.07-4.17 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.57 (1H, s), 8.08 (1H, m), 8.37 (1H, m), 8.73 (1H, m) [実施例50] (1S, 5R, 6S) -2-[5-クロロ-7-(1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2-イル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号102)

実施例2a),2b)と同様にして、(1S,5R,6S)-2-[5-クロロー7-(ビリジンー3ーイル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾールー2ーイル]ー6-((1R)-1ーヒドロキシエチル)ー1ーメチルー1ーカルパベンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジル185mgより表題化合物76mgを得た。

NMR (D₁O) δ (HOD=4. 65ppm): 0. 89 (3H, d, J=6. 5 Hz), 1. 13 (3H, d, J=6. 1Hz), 3. 05-3. 23 (2H, m), 3. 91 (1H, m), 4. 05 (1H, m), 5. 39 (2H, s), 7. 42 (1H, s), 7. 82 (1H, m), 8. 66 (1H, m), 8. 91 (1H, m), 9. 14 (1H, s)

[実施例51] (1S, 5R, 6S) -2-[7-(1-カルボキシメチルピリジウム-3-イル) カルボニルー5-フェニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2-イル] <math>-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート(分子内塩)(化合物番号104)

実施例4a),4b)とほぼ同様の方法により(1S,5R,6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー2-[5-フェニルー7ー(ピリジン-3ーイル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾールー2ーイル]-1-カルパペンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロペンジル130mgおよびヒドロキシ酢酸4ーニトロペンジルから表題化合物47.0mgを合成した。NMR(DMSO-de)る:1.06(3H,d,J=7.1Hz),1.16(3H,d,J=6.3Hz),3.11(1H,dd,J=6.6Hz,J2=2.4Hz),3.65(1H,m),3.94(1H,m),4.00(1H,dd,J1=9.5Hz,J2=2.7Hz),5.04(1H,d,J=5.4Hz),5.64(1H,d,J=15.8Hz),5.81(1H,d,J=15.8Hz),7.497.58(3H,m),7.77(1H,brs),8.03(2H,d,J=8.6Hz),8.30(1H,s),8.35(1H,m),8.44(1H,brs),9.14(1H,d,J=6.1Hz),9.54(1H,d,J=8.3Hz),9.95(1H,s)

[実施例52] (1S, 5R, 6S) -2-[5-(4-i)+i) アミノフェニル) -7-(i)+i ルークー(i) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールークーイル] -6-((1R)-1-i)+i ロキシエチル) -1-i カルバペンークーエムー3ーカルボン酸ナトリウム(化合物番号105)

実施例1とほぼ同様の方法により(1R,3R,5R,6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル486mgおよび5-(4-ジメチルアミノフェニル)-7-(ピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリーn-ブチルスタニル)イミダゾ[5,1-b]チアゾール348mgより(1S,5R,6S)-2-[5-(4-ジメチルアミノフェニル)-7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル]-6-((1R)-1-ヒドロ

キシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-二トロベンジルを合成し、この化合物104mgから表題化合物44.0mgを合成した。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 07 (3H, d, J=7. 0Hz), 1. 11 (3H, d, J=6. 4Hz), 2. 94 (6H, s), 3. 09 (1H, dd, J=6. 6Hz, J₂=2. 4Hz), 3. 59 (1H, m), 3. 88 (1H, m), 4. 01 (1H, dd, J₁=9. 5Hz, J₂=2. 7Hz), 4. 96 (1H, d, J=5. 6Hz), 6. 80 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 5 7 (1H, m), 7. 75 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 34 (1H, m), 8. 70-8. 72 (2H, m), 9. 59 (1H, s)

[実施例53] (1S,5R,6S) -2-[7-(1-カルバモイルメチルピリジウム-3-イル) カルボニルー5-(4-ジメチルアミノフェニル) イミダゾ [5,1-b] チアゾールー2-イル] -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー1-カルバベンー2-エムー3-カルボキシレート(分子内塩)(化合物番号106)

NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 05 (3H, d, J=7. 0Hz), 1. 17 (3H, d, J=6. 4Hz), 3. 01 (6H, s), 3. 11 (1H, dd, J=6. 6Hz, J₂=2. 7Hz), 3. 59 (1H, m), 3. 92 (1H, m), 3. 99 (1H, m), 5. 02 (1H, d, J=5. 4Hz), 5. 63 (1H, d, J=15. 4Hz), 5. 86 (1H, d, J=15. 4Hz), 6. 82 (2H, s) 7. 78 (1H, br s), 7. 81 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 32 (1H, s), 8. 53 (1H, br s), 9. 13 (1H, d, J=6. 1Hz), 9. 48 (1H, d, J=8. 3Hz), 9. 98 (1H, s)

7

[実施例 5 4] (1 S, 5 R, 6 S) -2-[7-[1-(3-アミノプロピル) ピペリジン-4-4ル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-4ル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル<math>-1-カルバペン-2-xム-3-カルボン酸(塩酸塩)(化合物番号109)

a) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [1 - (3 - アジドプロビル) ピベリジン - 4 - イル] カルボニルイミダゾ <math>[5, 1 - b] チアゾールー2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー1 - カルバペンー2 - エムー <math>3 -カルボン酸4 -ニトロベンジル

実施例1a) と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) -6-((1R) -1 ーヒドロキシエチル) -1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル658mgおよび7-[1-(3-アジドプロピル) ピペリジン-4-イル] カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル) イミダゾ[5, 1-b] チアゾール1. 16gより、(1S, 5R, 6S) -2-[7-[1-(3-アジドプロピル) ピペリジン-4-イル] カルボニルイミダゾ[5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル862mg を得た。

NMR (CDC1₃) δ : 1. 30 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 40 (3H, d, J=6. 4Hz), 1. 78-2. 02 (6H, m), 2. 14 (2H, m), 2. 45 (2H, t, J=7. 1Hz), 2. 99 (2H, m), 3. 35 (2H, t, J=6. 9Hz), 3. 37-3. 56 (3H, m), 4. 32 (1H, m), 4. 41 (1H, dd, J₁=9. 8Hz, J₂=2. 7Hz), 5. 27 (1H, d, J=13. 6Hz), 5. 51 (1H, d, J=13. 6Hz), 7. 67 (2H, d, J=8. 7Hz), 8. 00 (1H, s), 8. 24 (2H, d, J=8. 7Hz), 8. 51 (1H, s)

b) (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [1 - (3 - アミノプロピル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニルイミダゾ <math>[5, 1 - b] チアゾールー 2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー 1 - カルバペンー 2 - エムー 3 - カルボン酸 (塩酸塩)

実施例1b) と同様にして、(1S,5R,6S) -2-[7-[1-(3-r)] ジドプロピル)ピペリジンー4ーイル] カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾールー2ーイル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1ーカルバペンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロペンジル862mgより表題化合物94mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 80ppm): 1. 11 (3H, d, J=7. 0 Hz), 1. 19 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 79 (2H, m), 2. 0 6 (4H, m), 2. 95-3. 20 (6H, m), 3. 36-3. 65 (5H, m), 4. 15 (1H, m), 4. 20 (1H, dd, J₁=9. 3Hz, J₂=2. 7Hz), 7. 86 (1H, s), 7. 96 (1H, s)

[実施例55] (1S,5R,6S) -6- ((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2- [5-メチルチオ-7- (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号110)

a) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [5 - メチルチオー 7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾールー <math>2 - イル] - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル

実施例1a)と同様にして、(1R,3R,5R,6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸4-ニトロペンジル1.10gおよび5-メチルチオ-7-(ピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル)イミダゾ [5,1-b] チアゾール1.88gより、(1S,5R,6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2- [5-メチルチオ-7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール-2-イル]-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロペンジル1.78gを得た。NMR(CDC1;) δ :1.34(3 H,d,J=7.3 H z),1.41(3 H,d,J=6.1 H z),2.75(3 H,s),3.40(1 H,d d,J=6.5 H z,J=2.8 H z),3.57(1 H,m),4.33(1 H,m),4.

43 (1H, dd, J₁=9. 7Hz, J₂=2. 8Hz), 5. 30 (1H, d, J=13. 4Hz), 5. 56 (1H, d, J=13. 4Hz), 7. 46 (1H, m), 7. 69 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 25 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 33 (1H, s), 8. 76-8. 84 (2H, m), 9. 83 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー2 - [5 - メチルチオー7 - (ピリジンー3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾールー2 - イル] - 1 - カルバペンー2 - エムー3 - カルボン酸ナトリウム

実施例 1b)と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー <math>2 - [5 - メチルチオー 7 - (ピリジンー 3 - イル) カルボニルイミダゾ <math>[5, 1 - b] チアゾールー 2 - イル 1 - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 <math>4 -ニトロベンジル $1 \ 0 \ 8 \ mg$ より表題化合物 $3 \ 7 \ mg$ を得た。

NMR (D:O) δ (HOD=4. 65ppm): 0. 99 (3H, d, J=7. 0 Hz), 1. 21 (3H, d, J=6. 1Hz), 2. 42 (3H, s), 3. 2 8-3. 39 (2H, m), 4. 10-4. 19 (2H, m), 7. 25 (1H, m), 7. 56 (1H, s), 8. 23 (1H, m), 8. 37 (1H, m), 8.

[実施例 5 6] (1 S, 5 R, 6 S) -2-[7-(1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル) カルボニルー5-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] <math>-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート(分子内塩)(化合物番号114)

実施例 2 a) , 2 b) と同様にして、(1 S, 5 R, 6 S) -6-((1 R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[5-メチルチオ-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ[5, 1-b] チアゾール-2-イル] -1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジル 162 mg より表題化合物 9 mg を得た。

NMR (DMSO-d₁) δ : 1. 13 (3H, d, J=6.8Hz), 1. 19 (3H, d, J=6.1Hz), 2. 67 (3H, s), 3. 15 (1H, dd, J=6.8Hz, J=2.7Hz), 3. 66 (1H, m), 3. 97 (1H, m), 4. 10 (1H, dd, J=9.3Hz, J=2.7Hz), 5. 07 (1H, d, J=5.1Hz), 5. 60 (1H, d, J=15.7Hz), 5. 83 (1H, d, J=15.7Hz), 7. 20 (1H, s), 7. 74 (1H, s), 8. 34 (1H, m), 8. 45 (1H, s), 9. 14 (1H, m), 9. 50 (1H, m), 9. 87 (1H, s)

[実施例57] (1S, 5R, 6S) -2-[5-ホルミル-7-(ピリジン-3-1)] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] -6-((1-1)) R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー1-カルバペンー2-エムー3ーカルボン酸ナトリウム(化合物番号117)

a) (1S, 5R, 6S) - 2 - [5 - ホルミル-7 - (ピリジン-3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2 - イル] -6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー1 - カルバペンー2 - エムー3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル

実施例1a) と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー2-オキソー1-カルバペナムー3ーカルボン酸4ーニトロペンジル1.04gおよび5ーホルミルー7-(ピリジンー3ーイル)カルボニルー2-(トリーnーブチルスタニル)イミダゾ[5, 1ーb] チアゾール1.56gより、(1S, 5R, 6S) -2-[5ーホルミルー7-(ピリジンー3ーイル)カルボニルイミダゾ[5, 1ーb] チアゾールー2ーイル] -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1ーカルバペン-2-エムー3ーカルボン酸4ーニトロペンジル1.12gを得た。
NMR (CDC1,) る:1.37(3H, d, J=7.3Hz), 1.41(3H, d, J=6.3Hz), 3.42(1H, dd, J=6.4Hz, J=3.0Hz), 3.69(1H, m), 4.34(1H, m), 4.45(1H, dd, J=9.7Hz, J=2.9Hz), 5.33(1H, d, J=13.4Hz), 5.57(1H, d, J=13.4Hz), 7.51(1H, m), 7.69(2H,

d, J=8.8Hz), 8.25 (2H, d, J=8.7Hz), 8.82-8. 89 (2H, m), 8.92 (1H, s), 9.83 (1H, m), 9.88 (1H, s)

b) (1S, 5R, 6S) -2-[5-ホルミル-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2-イル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー1-カルバペンー2-エムー3-カルボン酸ナトリウム

実施例1b) と同様にして、(1S,5R,6S) -2-[5-ホルミル-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール-2-イル] <math>-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロペンジル209mgより表題化合物54mgを得た。

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 01 (3H, d, J=7. 1 Hz), 1. 21 (3H, d, J=6. 3Hz), 3. 30-3. 45 (2H, m), 4. 10-4. 19 (2H, m), 7. 34 (1H, m), 8. 12 (1H, s), 8. 31 (1H, m), 8. 48 (1H, m), 8. 98 (1H, s), 9. 40 (1H, s)

[実施例58] (1S, 5R, 6S) -2-[7-[1-(3-アミノプロピル) -5-カルボキシピリジニウム-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] <math>-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート(分子内塩、塩酸塩)(化合物番号123)

実施例1a)と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) -6-((1R) -1) -ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-オキソ-1-カルバベナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル98mgおよび7-[5-(4-ニトロベンジルオキシカ

ルボニル)ピリジンー3ーイル] カルボニルー2ー(トリーnーブチルスタニル)イミダゾ [5,1-b] チアゾール198mgより、(1S,5R,6S)-6ー((1R)-1ーヒドロキシエチル)-1ーメチルー2ー [7ー [5ー(4ーニトロベンジルオキシカルボニル)ピリジンー3ーイル] カルボニルイミダゾ [5,1ーb] チアゾールー2ーイル] -1ーカルバベンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジル97.2mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1. 34 (3H, d, J=7. 2Hz), 1. 41 (3H, d, J=6. 3Hz), 3. 41 (1H, dd, J₁=6. 3Hz, J₂=2. 7Hz), 3. 5-3. 65 (1H, m), 4. 25-4. 4 (1H, m), 4. 44 (1H, dd, J₁=9. 6Hz, J₂=2. 7Hz), 5. 29 (1H, d, J=1 3. 5Hz), 5. 54 (1H, d, J=1 3. 5Hz), 5. 54 (2H, s), 7. 6-7. 75 (4H, m), 8. 11 (1H, s), 8. 2-8. 3 (4H, m), 8. 57 (1H, m), 9. 4-9. 5 (2H, m), 9. 9-9. 95 (1H, m)

b) $(1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - [1 - (3 - アミノプロピル) - 5 - カルボキシピリジニウム <math>- 3 - 7 \mu$ カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾールー $2 - 7 \mu$ $- 6 - (1R) - 1 - E \mu$ $- 2 - 7 \mu$ $- 1 - 2 + 2 \mu$ $- 1 - 2 \mu$ $- 2 - 2 - 2 \mu$ $- 3 - 3 \mu$ $- 3 - 3 \mu$ $- 3 \mu$

実施例4a)、4b)と同様にして、(1S,5R,6S)-6-((1R)-1ーヒドロキシエチル)-1ーメチルー2ー[7ー[5-(4ーニトロベンジルオキシカルボニル) ピリジンー3ーイル]カルボニルイミダゾ[5,1ーb]チアゾールー2ーイル]-1ーカルバペンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロペンジル97.2mgおよび3ーアジドー1ープロパノール27.0mgより表題化合物11.5mgを得た。

NMR (D₁O) δ (HOD=4.80ppm): 1.07 (3H, d, J=7.5 Hz), 1.26 (3H, d, J=6.3Hz), 2.5-2.7 (2H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 4.0-4.3 (2H, m), 4.8-5.0 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.98 (1H, s)9.15 (1H, s), 9.22 (1H, s), 9.69 (1H, s)

[実施例59] (1S, 5R, 6S) -2-[5-アセチルー7-(ピリジンー3-1) カルボニルイミダゾ[5, 1-b] チアゾールー2ーイル] <math>-6-(1R) -1- F には、 -1

a) (1S, 5R, 6S) - 2 - [5 - アセチル-7 - (ピリジン-3 - イル) カルボニルイミダゾ <math>[5, 1 - b] チアゾールー2ーイル] - 6 - ((1R) - 1 - b) ヒドロキシエチル) - 1 - x チルー1 - b ルバペンー2 - x ムー3 - b ルボン酸 4 - c トロペンジル

実施例1a) と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) -6-((1R) -1 ーヒドロキシエチル)-1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸4ーニトロベンジル269mgおよび5ーアセチル-7-(ピリジン-3-イル)カルボニル-2-(トリーn-ブチルスタニル)イミダゾ [5, 1-b] チアゾール437mgより、(1S, 5R, 6S) -2- [5ーアセチル-7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6 - ((1R) -1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバペン-2-エム -3-カルボン酸4-ニトロベンジル112mgを得た。

NMR (DMSO-d₅) δ : 1. 15-1. 25 (6H, m), 2. 68 (3H, s), 3. 45-3. 5 (1H, m), 3. 8-3. 95 (1H, m), 4. 0-4. 1 (1H, m), 4. 35-4. 4 (1H, m), 5. 38 (1H, d, J=13. 8Hz), 5. 51 (1H, d, J=13. 8Hz), 7. 6-7. 75 (3H, m), 8. 17 (2H, d, J=8. 7Hz), 8. 75-8. 9 (3H, m), 9. 6-9. 65 (1H, m)

b) (1S, 5R, 6S) - 2 - [5 - アセチルー7 - (ピリジンー3 - イル) カルボニルイミダゾ <math>[5, 1 - b] チアゾールー2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー1 - カルバベンー2 - エムー3 - カルボン酸ナトリウム

実施例1b)と同様にして、(1S,5R,6S)-2-[5-アセチル-7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾールー2-イル]<math>-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1-カルバベンー

2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル112mgより表題化合物18.8 mgを得た。

NMR (D₁O) δ (HOD=4.80ppm): 1.01 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.34 (3H, d, J=6.3Hz), 2.33 (3H, s), 3.2 -3.4 (2H, m), 4.1-4.3 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.25-8.3 (1H, m), 8.45-8.5 (1H, m), 8.98 (1H, s)

[実施例60] (1S, 5R, 6S) -2-[5-アセチル-7-(1-カルバモイルメチルビリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2-イル] <math>-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート(分子内塩)(化合物番号126)

実施例2a),2b) と同様にして、(1S,5R,6S)-2-[5-アセチル-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ <math>[5,1-b] チアゾールー2ーイル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル52.1mgより表題化合物1.5mgを得た。

NMR (D₁O) δ (HOD=4. 80ppm): 1. 00 (3H, d, J=6. 9 Hz), 1. 31 (3H, d, J=6. 6Hz), 2. 47 (3H, s), 3. 2 -3. 4 (2H, m), 4. 0-4. 3 (2H, m), 5. 66 (2H, s), 7. 94 (1H, s), 8. 15-8. 25 (1H, m), 8. 9-9. 0 (1H, m), 9. 3-9. 4 (1H, m), 9. 52 (1H, s)

[実施例61] (1S, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチルー2-[5-メチルチオー7-[1-(3-スルファモイルアミノプロピル) ピリジニウム-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2-イル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート(分子内塩)(化合物番号132)

実施例4a),4b)と同様にして、(1S,5R,6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー2-[5-メチルチオー7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾールー2-イル]-1

-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル222mg、3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノスルホニル)アミノプロパノール166mgより表題化合物41mgを得た。

NMR (D:0) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 00 (3H, d, J=7. 1 Hz), 1. 18 (3H, d, J=6. 3Hz), 2. 14-2. 27 (4H, m), 3. 09 (2H, t, J=6. 3Hz), 3. 23-3. 35 (2H, m), 4. 04 (1H, m), 4. 13 (1H, m), 4. 65 (2H, m), 7. 49 (1H, s), 7. 96 (1H, m), 8. 83 (1H, m), 8. 91 (1H, m), 9. 51 (1H, s)

[実施例62] (1S, 5R, 6S) -2-[5-クロロ-7-[1-(3-スルファモイルアミノプロピル) ピリジニウム-3-イル] カルポニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール-2-イル] -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート(分子内塩)(化合物番号133)

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 65ppm): 1. 07 (3H, d, J=7. 1 Hz), 1. 19 (3H, d, J=6. 3Hz), 2. 24 (2H, m), 3. 0 9 (2H, t, J=6. 3Hz), 3. 29-3. 41 (2H, m), 4. 05-4. 17 (2H, m), 4. 72 (2H, m), 7. 71 (1H, s), 7. 99 (1H, m), 8. 88 (1H, m), 9. 00 (1H, m), 9. 41 (1H, s)

[実施例63] (1S, 5R, 6S) -2-[7-(1-カルボキシメチルピリジウム-3-イル) カルボニルー5-フェニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2-イル] <math>-6-((1R)-1-ヒドロキシェチル)-1-メチルー1-

WO 02/42312 PCT/JP01/10252

カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号134)

実施例4とほぼ同様の方法により(1S, 5R, 6S) -6-((1R)-1- ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[5-フェニル-7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-1-カルバペン -2-エム-3-カルボン酸ニトロベンジル115 mgおよびヒドロキシ酢酸4-ニトロベンジルから表題化合物19.0 mgを合成した。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 12 (3H, d, J=6.8Hz), 1. 17 (3H, d, J=6.1Hz), 3. 14 (1H, dd, J₁=6.6Hz, J₂ = 2.4Hz), 3. 71 (1H, m), 3. 94 (1H, m), 4. 07 (1H, dd, J₁=9.3Hz, J₂=2.7Hz), 5. 01 (1H, d, J=5.4Hz), 5. 05 (2H, s), 7. 51-7. 59 (3H, m), 8. 05 (2H, d, J=6.8Hz), 8. 23 (1H, m), 8. 44 (1H, s), 9. 00 (1H, d, J=6.1Hz), 9. 51 (1H, d, J=8.3Hz), 9. 70 (1H, s)

[実施例64] (1S, 5R, 6S) -2-[5-カルバモイル-7-(1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート(分子内塩)(化合物番号143)

a) (1S, 5R, 6S) - 2 - [5 - カルバモイルー7 - (ピリジンー3 - イル) カルボニルイミダゾ <math>[5, 1 - b] チアゾールー2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー1 - カルバベンー2 - エムー3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル

-(ヒリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾールー2ーイル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1-カルバベンー2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル239mgを得た。

NMR (DMSO-d₄) δ: 1. 15-1. 25 (6 H, m), 3. 45-3. 5 (1 H, m), 3. 8-3. 9 (1 H, m), 4. 0-4. 1 (1 H, m), 4. 35-4. 4 (1 H, m), 5. 16 (1 H, d, J=4. 8 Hz), 5. 40 (1 H, d, J=13. 5 Hz), 5. 53 (1 H, d, J=13. 5 Hz), 7. 55-7. 65 (1 H, m), 7. 72 (2 H, d, J=9. 0 Hz), 7.86 (1 H, br s), 8. 19 (2 H, d, J=9. 0 Hz), 8. 34(1 H, br s), 8. 8-8. 85 (1 H, m), 8. 95-9. 0 (1 H, m), 9. 65 -9. 7 (1 H, m)

b) (1S, 5R, 6S) - 2 - [5 - カルバモイル-7 - (1 - カルバモイルメチルビリジニウム-3 - イル) カルボニルイミダゾ <math>[5, 1 - b] チアゾールー2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー1 - カルバペン-2 - エム-3 - カルボキシレート (分子内塩)

実施例2a),2b)と同様にして、(1S,5R,6S)-2-[5-カルバモイルー7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾールー2ーイル]-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1ーメチルー1ーカルバベン-2-エム-3-カルボン酸4ーニトロベンジル95mgより表題化合物8.6mgを得た。

NMR (D,O) δ (HOD=4.80ppm): 0.9-1.1 (3H, m), 1.25-1.35 (3H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 4.0-4.3 (2H, m), 5.6-5.8 (2H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.0-8.2 (1H, m), 8.8-9.0 (1H, m), 9.2-9.4 (2H, m), 9.4-9.5 (1H, m)

[実施例65] (1S, 5R, 6S) -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-[7-[1-(2-スルファモイルアミノエチル) ピリジニウム<math>-3-イル] カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート(分子内塩) (化合物

番号148)

実施例4a)で用いた3-Pジド-1-プロパノールを2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノスルホニル)アミノエタノール572 m g に換え、(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールー2-イル]-1-カルバベン-2-エムー3-カルボン酸4-ニトロベンジルを585 m g 用いた以外は、実施例4a),4b)と同様な方法により表題化合物 101 m g を得た。

NMR (DMSO-d_i) δ : 1. 14-1. 21 (6H, m), 3. 16 (1H, dd, J₁=6. 0Hz, J₂=2. 6Hz), 3. 42-3. 57 (3H, m), 3. 95 (1H, m), 4. 09 (1H, dd, J₁=9. 5Hz, J₂=2. 7Hz), 4. 84 (2H, m), 5. 07 (1H, d, J=4. 2Hz), 6. 80 (2H, s), 7. 29 (1H, brs), 8. 27 (1H, s), 8. 32 (1H, m), 8. 35 (1H, s), 9. 14 (1H, m), 9. 52 (1H, s), 9. 78 (1H, s)

[実施例66] (1S, 5R, 6S) -2-[5-(2-アミノエチル) チオー7 -(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル] <math>-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチルー1-カルバペンー2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (化合物番号173)

a) (1S, 5R, 6S) - 2 - [5 - (2 - アジドエチル) チオー7 - (ピリジン-3 - イル) カルボニルイミダゾ <math>[5, 1 - b] チアゾールー2 - 4ル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー1 - カルバペンー2 - エムー3 - カルボン酸4 - ニトロベンジル

実施例1a) と同様にして、(1R, 3R, 5R, 6S) -6-((1R) -1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジル910mgおよび5-(2-アジドエチル) チオー7-(ピリジン-3-イル) カルボニル-2-(トリ-n-ブチルスタニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール1. 59gより、(1S, 5R, 6S) -2-[5-(2-アジドエチル) チオ-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミ

ダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル]-6-((1R)-1-ヒドロキシェチル)-1-メチルー1ーカルバペンー2ーエムー3ーカルボン酸4ーニトロベンジル853mgを得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1. 34 (3H, d, J=7. 3Hz), 1. 41 (3H, d, J=6. 4Hz), 3. 35 (2H, t, J=6. 5Hz), 3. 41 (1H, dd, J₁=6. 6Hz, J₂=2. 7Hz), 3. 57 (1H, m), 3. 68 (2H, t, J=6. 5Hz), 4. 33 (1H, m), 4. 43 (1H, dd, J₁=9. 7Hz, J₂=2. 7Hz), 5. 31 (1H, d, J=13. 4Hz), 5. 56 (1H, d, J=13. 4Hz), 7. 47 (1H, m), 7. 69 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 25 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 38 (1H, s), 8. 76-8. 88 (2H, m), 9. 78 (1H, m) b) (1S, 5R, 6S) $-2-[5-(2-r \le Jx \ne u) \ne x -7-(t = 0) \le x -3-t = 0$ (1R) $-1-t = x \ne x \ne u$) $-1-x \ne u -1-x \ne u -1-x \ne u -1-x \ne u$

実施例1b) と同様にして、(1S, 5R, 6S) - 2 - [5 - (2 - アジドエチル) チオー7 - (ピリジン-3 - イル) カルボニルイミダゾ <math>[5, 1 - b] チアゾールー2 - イル] - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 - カルバペンー2 - エムー3 - カルボン酸4 - ニトロペンジル110 mg より表題化合物42 mgを得た。

NMR (D₁O) δ (HOD=4.65ppm): 0.98 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.22 (3H, d, J=6.1Hz), 3.33-3.44 (6H, m), 4.13-4.22 (2H, m), 7.25 (1H, m), 7.70 (1H, s), 8.10 (1H, m), 8.19 (1H, m), 8.82 (1H, m) [実施例67] (1S,5R,6S)-2-[5-(2-アミノエチル)チオー7-(1-カルボキシメチルビリジニウム-3-イル) カルボニルイミダゾ [5,1-b] チアゾール-2-イル] -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート (分子内塩) (化合物番号169)

WO 02/42312 PCT/JP01/10252

112

実施例4a) 、4 b)と同様にして、(1 S、5 R、6 S) -2-[5-(2-P)] ドエチル)チオー7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールー2ーイル]-6-((1R)-1-E ドロキシエチル)-1-メチルー1-カルバベン-2ーエム-3ーカルボン酸4ーニトロベンジル220mg, E ドロキシ酢酸4ーニトロベンジル85mgより表題化合物63mgを得た。 NMR (D,O) δ (HOD=4.65ppm): 1.06(3H,d,J=7.3Hz), 1.19(3H,d,J=6.4Hz), 3.32-3.46(6H,m), 4.10-4.19(2H,m), 5.24(2H,s), 7.81(1H,s), 8.00(1H,m), 8.79(1H,m), 8.98(1H,m), 9.64(1H,s)

化合物1~175の化学構造は下記の通りである。

化合物番号 R 3 10

♦∮

化合物番号

R

化合物番号

R

化合物番号

R

AJ

化合物番号

R

51

52

53

化合物番号

R

化合物番号

72

81

R

87 COOH NH₂

88 * RS単一

89 ** RS混合物

91 OH

92 NH₂

93 N+ NH₂

95 OH

96 OH

97 NH₂

化合物番号

R

化合物番号

R

化合物番号	R ³	R
110	SCH3	
114	SCH3	N ⁺ NH ₂
115	$\overline{}$	
116	—	N ⁺ NH ₂
117	СНО	
118	SO2CH3	N
119	CH2OH	N O
120	CH2OH	N+ NH ₂
121	SCH3	N ⁺ OH
122	SO2CH3	N NH2
124	СОСНЗ	N O
125	COCH3	N O
126	. COCH3	N ⁺ NH ₂

化合物番号	R ³	R
127	СНО	N [†]
128	C2H5	N ⁺ NH ₂
129	C2H5	S O
130		N [†]
131	—	N ⁺ O
132	SCH3	N+ NHSO ₂ NH ₂
133	Cl	N+ NHSO ₂ NH ₂
134		OH OH
136	SCH3	N+N+NHSO ₂ NH ₂
137	C2H5	S OH
138	C2H5	N+ NH ₂
139	CHO	N+ NH ₂

化合物番号	R ³	R
140	Br	N+ NH ₂
143	CONH2	N+ NH ₂
145	CH2OCH3	N+ NH ₂
147	Br	N+ NHSO ₂ NH ₂
154	$\overline{}$	N+ NHSO ₂ NH ₂
161	CI	N ⁺ NHSO ₂ NH ₂
165		
167	N+2	N ⁺ NH ₂
169	s~NH ₂	N+ OH
170	s OH	N+ OH
173	s~NH ₂	
174	s~N ₃	O H O OH
175	s~NH ₂	O H O OH

化合物番号 R^3 R **58** Н 59 Н 60 Н 64 Н 73 СНЗ 78 144 149 150 Н 159 H

化合物番号

[製剤例1] 注射用製剤

1バイヤル中、実施例1の化合物を1000mg(力価)含有するよう無菌的に分注して注射用製剤を得た。

[製剤例2] 直腸投与用ソフトカプセル剤

オリーブ油 160部 (力価)

ポリキシエチレンラウリルエーテル 10部 (力価)

ヘキサメタン酸ナトリウム 5部 (力価)

からなる均一な基剤に実施例1の化合物250部(力価)を加え均一に混合し、250mg(力価)/カプセルになるよう直腸用ソフトカプセルに充填して直腸投与用ソフトカプセル剤を得た。

[試験例1] 抗菌活性

以下に、本発明の新規カルバベネム誘導体のうちの代表的化合物の各種病原菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC、μg/ml)をCHEMOTHERAPY, vol. 16, No. 1, 99, 1968. 記載の方法に準じて測定し、結果を表1に示した。測定培地は、Sensitivity Disk agar-N+5% Horse bloodであり、接種菌量は、10°CFU/mlである。

表 1

Test Organisms	実施例1	実施例 2	実施例 3 9	化合物	化合物	化合物
	の化合物	の化合物	の化合物	Α	В	C
S. aureus 209P JC-1	<0.008	<0.008	0.008	0.016	<0.006	0.008
S. aureus M126*	1	0.5	0.25	1	1.56	4
S. aureus M126 HR*	4	2	1	8	6.25	64
S. pneumoniae PRC9*	* 0.031	0.031	0.031	0.063	0.1	0.25

В.	catarrhalis W-0500	0.016	0.016	0.031	0.031	<0.025	0.063
H.	influenzae PRC44	0.031	0.031	0.063	0.031	0.1	8
E.	coli NIHJ JC-2	1	0.031	0.031	0.125	3.13	0.125
K.	pneumoniae PCI602	1	0.063	0.031	0.25	3.13	0.25

^{&#}x27;メチシリン高度耐性株

化合物A: (1S, 5R, 6S) - 2 - (7 - アセチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾールー2 - イル) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー1 - カルバペンー2 - エムー3 - カルボン酸ナトリウム (WO98/3 2760号の実施例134の化合物)

化合物B: (1S, 5R, 6S) - 2 - (7 - ベンゾイルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾールー2 - イル) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチルー1 - カルバペンー2 - エムー3 - カルボン酸ナトリウム (WO00/06581号の実施例37の化合物)

化合物C:イミペネム

本発明の式(I)および式(II)の化合物であるカルバペネム誘導体は、MRSA、PRSP、インフルエンザ菌、βーラクタマーゼ産生菌を含む各種病原菌に対して強い抗菌力を有している。

本発明の式(I)および式(II)の化合物であるカルバペネム誘導体は、先願化合物である化合物A、化合物Bのカルバペネム誘導体に比べて特にメチシリン高度耐性黄色ブドウ球菌に対する抗菌力において、明らかな優位性がある。

[試験例2]治療効果

以下に、本発明の新規カルバベネム誘導体のうちの代表的化合物の、MRSA全身感染マウスに対する治療効果を次の方法により測定し、結果を表2に示した。すなわち、マウス(n=8)にシクロホスファミド (cyclophosphamide) 200 mg/kgを腹腔内投与して、4日後に黄色ブドウ球菌MF126 (MRSA)を腹腔内接種し、感染させた。感染後、2時間および4時間後にシラスタチン(1 mg/mouse)および各投与量のカルバベネム化合物を皮下投与し、感染7日後の生存率によりED $_{60}$ を算出した。

[&]quot;ペニシリン高度耐性株

表 2

	ED 50 (mg/mouse)
接種菌量2.5×10°CFU/mouse	
実施例37の化合物	0.139
接種菌量2.8×10°CFU/mouse	
実施例2の化合物	0.07
実施例11の化合物	0.25
バンコマイシン	0.50
接種菌量2.9×10°CFU/mouse	
実施例39の化合物	0.02
接種菌量5.9×10°CFU/mouse	
実施例65の化合物	0.32
バンコマイシン	0.71

本発明の式(I)および式(II)の化合物であるカルバペネム誘導体は、in vivoにおいて、MRSA治療薬として用いられているバンコマイシンよりも明らかに優れた治療効果を示した。

[試験例3] 急性毒性試験

実施例1の化合物についてマウス(ICR,オス)一群3匹とし投与量2000mg/kgで静脈内投与したところ全例生存した。

[試験例4] 急性毒性試験

実施例2の化合物についてマウス (ICR, オス) 一群3匹とし投与量1000mg/kgで静脈内投与したところ全例生存した。

請求の範囲

1. 式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩。

HO H H
$$\rightarrow$$
 N \rightarrow N \rightarrow CO₂H \rightarrow O \rightarrow CO₂H \rightarrow O \rightarrow (1)

[上記式中、

R¹は水素原子またはメチル基を表し、

R²およびR³は、同一でも異なっていてもよく、それぞれ、

水素原子;

ハロゲン原子;

低級アルキル基(この低級アルキル基はハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、低級シクロアルキル基、N,Nージ低級アルキルアミノ基またはNーカルバモイル低級アルキルーN,Nージ低級アルキルアンモニノ基により置換されていてもよい); 低級シクロアルキル基;

低級アルキルカルボニル基(この低級アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、低級シクロアルキル基、N,Nージ低級アルキルアミノ基またはNーカルバモイル低級アルキルーN,Nージ低級アルキルアンモニノ基により置換されていてもよい);

カルバモイル基;

アリール基(このアリール基は1または2の低級アルキル基により置換されていてもよいアミノ基により置換されていてもよい);

低級アルキルチオ基(この低級アルキルチオ基のアルキル部分は、アミノ基、水酸基、アジド基、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい);

モルホリニル基;

低級アルキルスルホニル基;または

ホルミル基;

を表し、

nは、0から4の整数を表し、

Hyは、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~4個の異種原子を有する、4~7員の単環式のまたは9または10員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基を表し、

Hyが表す飽和または不飽和の複素環式基は、

・ハロゲン原子;

シアノ基;

低級アルキル基(この低級アルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、カルボキシルメチル置換カルバモイル基、アミノ基、N,N-ジ低級アルキルアミノ基、アミノ基により置換されていてもよいアリール基、アミノスルホニル基またはカルボキニル基により置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~複数個の異種原子を有する単環または二環式の複素環式基、カルボキシル基、イミノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、アミノスルホニルアミノ基、アミノ低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、(N,N-ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、N'-(N,N-ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、ハロゲン化低級アルキルカルボニル基、N-アミノスルホニルビベリジニル基、またはシアノ基からなる群から選択される基で置換されていてもよい);

低級アルキルチオ基(このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、 水酸基、カルバモイル基、アミノ基、およびアリール基からなる群から選択され

る基で置換されていてもよい);

低級アルキルスルホニル基(このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、1-イミノエチルアミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい);

水酸基;

低級アルコキシ基;

ヒドロキシアミノフェニル置換低級アルコキシ基;

ハロゲン化低級アルコキシ基;

アミノフェニル置換低級アルコキシ基;

ホルミル基;

低級アルキルカルボニル基;

アリールカルボニル基;

カルボキシル基;

低級アルコキシカルボニル基;

カルバモイル基;

N-低級アルキルカルバモイル基;

N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル基;

アミノ基;

N-低級アルキルアミノ基;

N, N-ジ低級アルキルアミノ基;

ホルミルアミノ基:

低級アルキルカルボニルアミノ基:

アミノスルホニルアミノ基;

(N-低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基;

(N, N-ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基:

アリール基;または

アミノスルホニル基またはカルボキシル基により置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~複数個の異種原子を有する、単環または二環式の複素環式基により置換されていてもよい]

2. R¹が水素原子またはメチル基であり、

R²およびR³が、同一でも異なっていてもよく、それぞれ、

水素原子、

ハロゲン原子、

低級アルキル基(この低級アルキル基はハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい);

低級アルキルカルボニル基(この低級アルキルカルボニル基のアルキル部分は、 ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ 基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級 アルキルチオ基により置換されていてもよい);

カルバモイル基;

アリール基;または

低級アルキルチオ基(この低級アルキルチオ基のアルキル部分は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい)

であり、

nが、0から4の整数であり、

Hyが、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~4個の異種原子を有する、4~7員の単環式のまたは9または10員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基であり、

Hyが表す飽和または不飽和の複素環式基は、

ハロゲン原子;

シアノ基;

低級アルキル基(この低級アルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、 水酸基、カルバモイル基、アミノ基、アリール基、および窒素原子、酸素原子、 および硫黄原子からなる群から選択される1~複数個の異種原子を有する単環または二環式の複素環式基からなる群から選択される基で置換されていてもよい)

低級アルキルチオ基(このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい);

低級アルキルスルホニル基(このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、およびアリール基からなる群から 選択される基で置換されていてもよい);

水酸基;

低級アルコキシ基;

ホルミル基;

低級アルキルカルボニル基:

アリールカルボニル基;

カルボキシル基;

低級アルコキシカルボニル基;

カルバモイル基;

N-低級アルキルカルバモイル基;

N,N-ジ低級アルキルアミノカルボニル基;

アミノ基;

N-低級アルキルアミノ基;

N, N-ジ低級アルキルアミノ基;

ホルミルアミノ基;

低級アルキルカルボニルアミノ基;

アミノスルホニルアミノ基;

(N-低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基;

(N, N-ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基;

アリール基;または

窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~複数個の

異種原子を有する、単環または二環式の複素環式基 により置換されていてもよい 請求項1に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

3. R^1 が水素原子またはメチル基であり、 R^2 および R^3 が、同一でも異なっていてもよく、それぞれ、 水素原子、

ハロゲン原子、

置換基を有していてもよい低級アルキル基、

低級シクロアルキル基、

低級アルキルカルボニル基、

カルバモイル基、

置換基を有していてもよいアリール基、

置換基を有していてもよい低級アルキルチオ基、

モルホリニル基、

低級アルキルスルホニル基、または ホルミル基、

であり、

nが、0から2の整数であり、

Hyが、それぞれ置換基を有していてもよい、ビリジニル基、ビリジニウムーイル基、テトラヒドロピリジニル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、チェニル基、キノリニル基、キノリニウムーイル基、イソキノリニル基、ジヒドロイソキノリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、インドリル基、チオモルホリニル基、イミダゾリル基、およびピロリジニル基からなる群より選択される基である

請求項1に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

4. R^1 が水素原子またはメチル基であり、 R^2 および R^3 が、同一でも異なっていてもよく、それぞれ、

水素原子、

ハロゲン原子、

置換基を有していてもよい低級アルキル基、

置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニル基、

カルバモイル基、

アリール基、または

置換基を有していてもよい低級アルキルチオ基、

であり、

nが、0から4の整数であり、

Hyが、それぞれ置換基を有していてもよい、ピリジニル基、ピリジニウムーイル基、テトラヒドロピリジニル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、チェニル基、キノリニル基、キノリニウムーイル基、およびピロリジニル基からなる群より選択される基である

請求項1または2に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

5. 式(II)の化合物またはその薬学上許容される塩。

[上記式中、

R¹は水素原子またはメチル基を表し、

R²およびR³は、同一でも異なっていてもよく、それぞれ、

水索原子;

ハロゲン原子;

低級アルキル基(この低級アルキル基はハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、

3.)

アミノスルホニルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、低級シクロアルキル基、N,Nージ低級アルキルアミノ基またはNーカルバモイル低級アルキルーN,Nージ低級アルキルアンモニノ基により置換されていてもよい); 低級シクロアルキル基;

低級アルキルカルボニル基(この低級アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、低級シクロアルキル基、N,Nージ低級アルキルアミノ基またはNーカルバモイル低級アルキルーN,Nージ低級アルキルアンモニノ基により置換されていてもよい);

カルバモイル基;

アリール基(このアリール基は1または2の低級アルキル基により置換されていてもよいアミノ基により置換されていてもよい);

低級アルキルチオ基(この低級アルキルチオ基のアルキル部分は、アミノ基、水酸基、アジド基、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい);

モルホリニル基;

低級アルキルスルホニル基;または

ホルミル基;

を表し、

nは、0から4の整数を表し、

Hyは、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~4個の異種原子を有する、4~7員の単環式のまたは9または10員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基を表し、

Hyが表す飽和または不飽和の複素環式基は、

ハロゲン原子;

シアノ基;

低級アルキル基(この低級アルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、

水酸基、カルバモイル基、カルボキシルメチル置換カルバモイル基、アミノ基、N,Nージ低級アルキルアミノ基、アミノ基により置換されていてもよいアリール基、アミノスルホニル基またはカルボキニル基により置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~複数個の異種原子を有する単環または二環式の複素環式基、カルボキシル基、イミノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、アミノスルホニルアミノ基、アミノ低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、(N,Nージ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、N'ー(N,Nージ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、N'ー(N,Nージ低級アルキルカルボニル基、Nーアミノスルホニルピペリジニル基、またはシアノ基からなる群から選択される基で置換されていてもよい);

低級アルキルチオ基(このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい);

低級アルキルスルホニル基(このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、1-イミノエチルアミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい);

水酸基;

低級アルコキシ基;

ヒドロキシアミノフェニル置換低級アルコキシ基;

ハロゲン化低級アルコキシ基;

アミノフェニル置換低級アルコキシ基;

ホルミル基;

低級アルキルカルボニル基:

アリールカルボニル基;

カルボキシル基;

低級アルコキシカルボニル基;

カルバモイル基;

N-低級アルキルカルバモイル基;

N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル基:

アミノ基;

N-低級アルキルアミノ基;

N, N-ジ低級アルキルアミノ基;

ホルミルアミノ基;

低級アルキルカルボニルアミノ基;

アミノスルホニルアミノ基;

(N-低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基;

(N, N-ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基;

アリール基;または

アミノスルホニル基またはカルボキシル基により置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~複数個の異種原子を有する、単環または二環式の複素環式基により置換されていてもよい]

6. R¹が水素原子またはメチル基であり、

R²およびR³が、同一でも異なっていてもよく、それぞれ、

水素原子、

ハロゲン原子、

低級アルキル基(この低級アルキル基はハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい);

低級アルキルカルボニル基(この低級アルキルカルボニル基のアルキル部分は、 ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルパモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ 基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級 アルキルチオ基により置換されていてもよい);

カルバモイル基;

アリール基;または

低級アルキルチオ基(この低級アルキルチオ基のアルキル部分は、ハロゲン原

子、シアノ基、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、または低級アルキルチオ基により置換されていてもよい)

であり、

nが、0から4の整数であり、

Hyが、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~4個の異種原子を有する、4~7員の単環式のまたは9または10員の二環式の飽和または不飽和の複素環式基であり、

Hyが表す飽和または不飽和の複素環式基は、

ハロゲン原子;

シアノ基;

低級アルキル基(この低級アルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、アリール基、および窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~複数個の異種原子を有する単環または二環式の複素環式基からなる群から選択される基で置換されていてもよい):

低級アルキルチオ基(このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、およびアリール基からなる群から選択される基で置換されていてもよい);

低級アルキルスルホニル基(このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、アミノ基、およびアリール基からなる群から 選択される基で置換されていてもよい);

水酸基;

低級アルコキシ基;

ホルミル基;

低級アルキルカルボニル基;

アリールカルボニル基;

カルボキシル基;

低級アルコキシカルボニル基:

カルバモイル基;

N-低級アルキルカルバモイル基;

N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル基;

アミノ基;

N-低級アルキルアミノ基;

N, N-ジ低級アルキルアミノ基;

ホルミルアミノ基;

低級アルキルカルボニルアミノ基;

アミノスルホニルアミノ基;

(N-低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基;

(N, N-ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基;

アリール基;または

窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選択される1~複数個の 異種原子を有する、単環または二環式の複素環式基

により置換されていてもよい

請求項5に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

7. R²およびR³が表すことがある低級アルキル基および低級アルキルカルボニル基の置換基が、水酸基、低級アルコキシ基、N,N-ジ低級アルキルアミノ基またはN-カルバモイル低級アルキルーN,N-ジ低級アルキルアンモニノ基であり、

 R^2 および R^3 が表すことがあるアリール基の置換基が、N, N – ジ低級アルキルアミノ基であり、

R²およびR³が表すことがある低級アルキルチオ基の置換基が、アミノ基、水酸基、またはアジド基であり、

Hyが表す飽和または不飽和の複素環の置換基が、低級アルキル基(この低級アルキル基は、カルボキシルメチル置換カルバモイル基、カルバモイル基、フェニル基、アミノフェニル基、N,Nージ低級アルキルアミノ基、アミノ基、水酸基、モルホリニル基、ピロリジニル基、カルボキシル基、イミノ基、アミノ低級

アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、アミノスルホニルアミノ基、ピペリジニル基、低級アルキルスルホニル基、(N, Nージ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、N'ー(N, Nージ低級アルキルアミノ)スルホニルーN'ー低級アルキルアミノ基、ハロゲン化低級アルキルカルボニル基、Nーアミノスルホニルピペリジニル基、またはシアノ基で置換されてもよい)、カルバモイル基、ピリジニル基、Nーアミノスルホニルピロリジニル基、スェニル基、水酸基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアミノフェニル置換低級アルコキシ基、ハロゲン化低級アルコキシ基、アミノフェニル置換低級アルコキシ基、アミノフェニル置換低級アルコキシ基、アミノ基、カルボキシル基、アミノ基により置換されていてもよい低級アルキルチオ基、アミノ低級アルキルチオ基、アミノ低級アルキルスルホニル基である

請求項1~6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

8. R^1 が水素原子またはメチル基であり、

R²およびR³が、水素原子であり、

nが、0であり、

Hyが、1位にカルバモイルメチル基を有するピリジニウムーイル基である 請求項1または5に記載の化合物。

- 9. nが 0 である請求項 1 または 5 に記載の化合物。
- 10. R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子である、請求項1または5に記載の化合物。
 - 11. R¹がメチル基であり、

R²およびR³が水素原子であり、

nが0であり、

Hyが、1位にカルバモイル低級アルキル基、カルボキシル低級アルキル基、

またはアミノスルホニルアミノ低級アルキル基を有し、1位以外にアミノ低級アルキルチオ基を有していてもよい、ピリジニウムーイル基である 請求項1または5に記載の化合物。

- 12. R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、nが0であり、H yがピリジンー3ーイル基である請求項1または5に記載の化合物。
- 13. R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、nが0であり、H yが1ーカルバモイルメチルビリジニウムー3ーイル基である、請求項1または5に記載の化合物。
- 14. R^1 、 R^2 、および R^3 が水素原子であり、nが0であり、H yが1-カルバモイルメチルピリジニウム<math>-3-イル基である、請求項1または5に記載の化合物。
- 15. R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、nが0であり、H yが1ーカルバモイルメチルー5ーフェニルピリジニウムー3ーイル基である、 請求項1または5に記載の化合物。
- 16. R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、nが0であり、H yが (2S) -ピロリジン-2-イル基である、請求項1または5に記載の化合物。
- 17. R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、nが0であり、H yが1 -カルボキシメチルピリジニウム-3 -イル基である、請求項1または 5 に記載の化合物。 `
- 18. R^1 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、nが0であり、Hyが1-(2-アミノスルホニルアミノエチル) ピリジニウム-3-イル基で

ある請求項1または5に記載の化合物。

- 19. 請求項1~18のいずれか一項に記載の化合物を薬学上許容される担体とともに含んでなる、医薬組成物。
 - 20. 製剤用添加剤を更に含んでなる、請求項19に記載の医薬組成物。
 - 21. 抗菌剤として用いられる、請求項19または20に記載の医薬組成物。
- 22. 請求項19~21に記載の医薬組成物の製造のための、請求項1~1 8のいずれか一項に記載の化合物または薬学上許容されるその塩の使用。
- 23. 請求項1~18のいずれか一項に記載の化合物または薬学上許容されるその塩の治療および/または予防有効量を、ヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含んでなる、感染症の治療および/または予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Cm)

(p)

International application No.

PCT/JP01/10252

	SIFICATION OF SUBJECT MATTER Cl^7 $C07D519/00$, $A61K31/4439$, 3:	1/420 21/50 <i>6</i> 21/4700 21	1/5277 21/4725	
TILL.	31/496, 31/454, 31/541, A6		1/55/1, 51/4/25,	
	// (C07D519/00, 477:10, 51			
According to	o International Patent Classification (IPC) or to both na	tional classification and IPC		
<u> </u>	S SEARCHED		······································	
	ocumentation searched (classification system followed C1 ⁷ C07D519/00, A61K31/4439, 3:		1/5377, 31/4725.	
	31/496, 31/454, 31/541, A6		2, 20, 1, 22, 2120,	
	// (C07D519/00, 477:10, 51	.3:04)		
Documentat	ion searched other than minimum documentation to the	e extent that such documents are included	in the fields searched	
	ata base consulted during the international search (nam IUS (STN), REGISTRY (STN)	ie of data base and, where practicable, sea	arch terms used)	
C. DOCU	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
3. 3000.			D 1 1: N	
Category*	Citation of document, with indication, where ap		Relevant to claim No.	
PA	WO 01/55155 A1 (MEIJI SEIKA KA: 02 August, 2001 (02.08.2001)		1-22	
	02 11mgust, 200m (0210012002)	(20		
PA	WO 01/55154 A1 (MEIJI SEIKA KA:		1-22	
	02 August, 2001 (02.08.2001)	(Family: none)		
A	AU 9948024 A1 (MEIJI SEIKA KAI	SHA, LTD.),	1-22	
	21 February, 2000 (21.02.2000)			
	& WO 00/06581 A1 & EP 11017	66 AI		
A	EP 1022279 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.), 1-22			
	26 July, 2000 (26.07.2000)			
	& WO 98/32760 A1 & US 63100	26 BT		
			{	
Forthe	r documents are listed in the continuation of Box C.	See notant family annoy		
1I		See patent family annex.		
	categories of cited documents: ent defining the general state of the art which is not	"T" later document published after the inte- priority date and not in conflict with the		
	red to be of particular relevance document but published on or after the international filing	understand the principle or theory und "X" document of particular relevance; the		
date		considered novel or cannot be considered	ered to involve an inventive	
"L" document cited to	ent which may throw doubts on priority claim(s) or which is establish the publication date of another citation or other	step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the		
special	reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or other	considered to involve an inventive ste combined with one or more other such	_	
means		combination being obvious to a person	n skilled in the art	
"P" document published prior to the international filing date but later "&" document member of the same patent family than the priority date claimed				
Date of the	actual completion of the international search	Date of mailing of the international sear		
18 [December, 2001 (18.12.01)	25 December, 2001 (25.12.01)	
	nailing address of the ISA/	Authorized officer		
Japa	Japanese Patent Office			
Facsimile N	0.	Telephone No.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(m)

(D)

International application No.

PCT/JP01/10252

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1. Claims Nos.: 23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 23 pertains to methods for treatment of the human body by therapy as specified in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international
search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D519/00, A61K31/4439, 31/429, 31/506, 31/4709, 31/5377, 31/4725, 31/496, 31/454, 31/541, A61P31/04 // (C07D519/00, 477:10, 513:04)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

(m)

Int. Cl⁷ C07D519/00, A61K31/4439, 31/429, 31/506, 31/4709, 31/5377, 31/4725, 31/496, 31/454, 31/541, A61P31/04 // (C07D519/00, 477:10, 513:04)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO 01/55155 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) 2. 8月.2001 (02.08.01) (ファミリーなし)	$1 - 2 \ 2$
PA	WO 01/55154 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) 2. 8月.2001 (02.08.01) (ファミリーなし)	1-22
A	AU 9948024 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) 21. 2月. 2000 (21. 02. 00) &WO 00/06581 A1&EP 1101766 A1	1-22
	· ·	

X C欄の続きにも文献が列挙されている。

□ パテントファミリーに関する別紙を参照。

- * 引用文献のカテゴリー
- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す もの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日 以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に冒及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって 出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論 の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18.12.01

国際調査報告の発送日

25.12.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)

郵便番号100-8915 東京都千代田区殿が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員) 谷尾 忍



4P 9550

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

国際調査報告

(ma

国際出願番号 PCT/JP01/10252

C (続き).	関連すると認められる文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 1022279 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) 26. 7月. 2000 (26. 07. 00) &WO 98/32760 A1&US 6310056 B1	1-22
·		
		-

第 I 欄 法第8タ 成しなか	請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの2の続き) 条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作いった。
1. X	請求の範囲23は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲23は、PCT rule39.1(iv)に規定する人の身体の治療による処置方法の発明に該当する。
2.	間次の発明に成当する。 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
3. 🗌	請求の範囲は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に 従って記載されていない。
第Ⅱ欄	発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの3の続き)
次に过	はべるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
1.	出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求 の範囲について作成した。
2.	追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追 加調査手数料の納付を求めなかった。
3.	出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.	出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。
26 the state	S毛粉料の思路の由立てに関する注音
	至手数料の異 識の申立てに関する注意] 追加調査手数料の納付と共に出願人から異職申立てがあった。
F	」 追加調査手数料の納付と共に出願人から異識申立てがなかった。